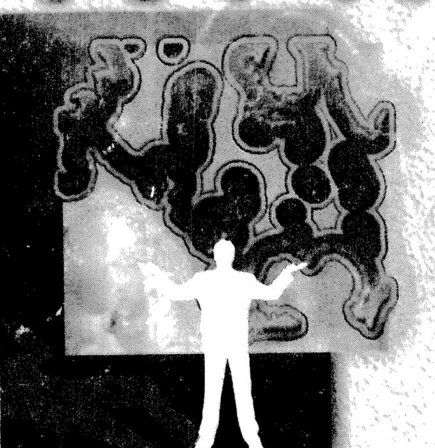
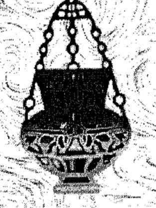
كتاب الشعب الطبى

الإنزيمات وسر الحياة والموت



بقلم: أ.د. اسماعيل حجازى
الأستاذ بطب الأزهر



كتاب الشعب الطبى

أحد إصدارات مؤسسة
دار الشعب للصحافة
والطباعة والنشر

رئيس مجلس الإدارة
عادل أحمد أبو المعاطى

مدير التحرير
سالم عزام

العدد الخامس والثلاثون
١٥/٨/٢٠٠١

الإدارة ٩٢ شارع قصر العينى - القاهرة
ت : ٧٩٥١٨١٠ / ٧٩٥١٨١٨ / ٧٩٤٣٨٠٠ / ٧٩٥١٥٩٩
فاكس ٧٩٤٤٨١١ ص.ب ١٤ مجلس الشعب

أسعار البيع بالخارج
السعودية ـ٧ ريال، الكويت ٧٥٠ فلس، الأردن ـ١ دينار، لبنان ٣٠٠٠ ليرة، سوريا ـ٧٥ ليرة، قطر ـ٧ ريال، الإمارات ـ٧ درهم، البحرين ٧٠٠ فلس، سلطنة عمان ٧٥٠ بيسة، المغرب ـ٢٠ درهم، فلسطين ١,٥ دولار، لندن ١,٧٥ جك، الجزائر ـ١٠٠ دينار

رقم الإيداع بدار الكتب	١٠٦٩٥ / ٢٠٠١م
الترقيم الدولى	I.S.B.N. 977-202-224 - 9

الغلاف للفنان:

عبد الكريم غيته



كتاب الشعب الطبى

الإنــــزيمات

وسر الحياة والموت

بقلم أ.د. إسماعيل حجازى
الأستاذ بطب الأزهر

هذا الكتاب

نحن نعيش عصر الأشياء متناهية الصغر.. لم تعد الأبحاث العلمية والطبية تدرس ما هو ظاهر أمام أعيننا، وإنما تعدت ذلك لتدرس الأشياء الصغيرة جداً المكونة للأجسام التي نراها.. ومن هنا حدثت ثورة في دراسة ما يدور داخل خلايا الجسم البشرى.

ومن هنا أيضاً اهتم العالم كله باكتشافات الدكتور أحمد زويل العالم المصرى الحاصل على جائزة نوبل في العلوم لاكتشافه للفيمتو ثانية «واحد على مليون من البليون من الثانية» وما يمكن أن يحدثه هذا الاكتشاف في تصوير ما يدور من نشاط حيوى داخل خلية الجسم البشرى.. كما يمكن رصد نشاط الخلايا وما يحدث لها من موت وتجديد لنشاطها ونمو خلايا جديدة.

ونتيجة لدراسة ما يدور داخل جزيئات الخلية البشرية، اتضح أن العامل الرئيسى لهذا النشاط هو الإنزيمات.. فالإنزيمات هى «مفتاح التشغيل» لنشاط الخلية.. وهى المسئولة عن حياة الخلية وموتها.. والمسئولة أيضاً عن نشاط هذه الخلايا المكونة للجسم البشرى.. وهذا يعنى أنها مسئولة عن نشاط الجسم كله.

وبالتالى فإن الإنزيمات التى تتحكم فى نشاط الجسم وخلاياه، هى المسئولة أيضاً - كما يؤكد العلماء الآن - على علاج العديد من الأمراض الوراثية والتى يولد بها الأطفال.

ومن هنا، كان إصدار هذا الكتاب ضرورى لنشر المعرفة الطبية لما يدور داخل أصغر أجزاء جسمنا من نشاط وحيوية ومرض وموت.. كتبه أستاذ متخصص فى دراسة الأشياء متناهية الصغر داخل أجسامنا.. وأمضى وقته العلمى كله فى معامل أبحاث أوروبية ومصرية حتى يصل إلى معرفة دور الإنزيمات داخل أجسامنا، وما تحدثه من تغييرات قد تكون هى الطريق إلى الحياة أو الموت.

سالم عزام

مقدمة

الإنزيمات التى تعمل فى الجسم البشرى جعلها الله هى المسئولة عن الحياة داخل الجسم بكل صورها. وإذا علمنا أن كافة صوّر الحياة داخل الخلية ومن ثم داخل الجسم كله تعتمد اعتماداً كلياً على تفاعلات كيميائية تتم فى وجود الإنزيمات كعوامل مساعدة وضرورية لاتمام تلك التفاعلات المسئولة عن حياة الخلية فإن ذلك يُلقى الضوء على أهمية الإنزيمات لحياة الجسم. وإذا حدث أى خلل فى عمل تلك الإنزيمات فإن هذا الخلل يؤدى إلى ظهور الصور المختلفة للأمراض، أى أن المرض فى تعريفه العام هو خلل فى التفاعلات الإنزيمية فى الجسم يظهر فى صورة أعراض وعلامات مرضية حسب نوع الإنزيم الذى أصابه الخلل. وكثير من الأدوية وكذلك طرق العلاج الأخرى تهدف إلى إصلاح الخلل فى عمل الإنزيمات وإذا تم ذلك فإن المظاهر المرضية تتراجع ويعود الجسم إلى حالته الطبيعية أى يتماثل الجسم للشفاء.

الدور الذى تلعبه الإنزيمات فى حياة الجسم يبدأ منذ اللحظات الأولى فى تكوين الجسم. فالحيوان المنوى الذى يقذفه الرجل فى فرج زوجته يكون مملوءاً بكافة مظاهر الحياة والحيوية بفعل الإنزيمات التى تعمل داخله، بل أن حركة الحيوان المنوى نحو البويضة لإخصابها تتم بفعل إنزيمات مسئولة عن إطلاق الطاقة اللازمة لتلك الحركة، وعندما يصل الحيوان المنوى إلى البويضة

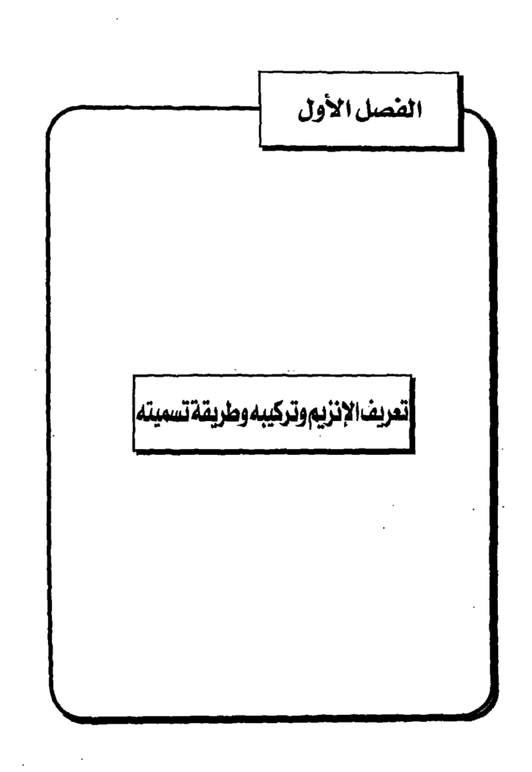
يجدها محاطة بغلاف قوى لحمايتها أثناء رحلتها الطويلة من المبيض إلى مكان إخصابها فى أقصى قناة المبيض، ولا يستطيع الحيوان المنوى اختراق ذلك الغلاف المتين حول البويضة إلا بفعل إنزيم خاص متواجد فى رأس الحيوان المنوى مهمته أن يفتت ذلك الغلاف ليسمح للحيوان المنوى بأن يدخل إلى البويضة للاندماج معها وبذلك يتم الاخصاب أى تبدأ أولى مراحل تكوين الجنين. وبعد ذلك تتوالى انقسامات الخلية المُخصبة بفعل إنزيمات تعمل فى عملية الانقسام وتكاثر الخلايا وتكوين الحامض النووى الجديد أثناء تلك الانقسامات لحفظ الصفات الوراثية الموروثة عن الحيوان المنوى وعن البويضة وإذا حدث توقف لعمل الإنزيمات فى أى مرحلة فإن ذلك معناه توقف الحياة فى الخلايا ومن ثم توقف الحياة فى الجسم كله، وعند ذلك تتحرر مجموعة من الإنزيمات كانت محبوسة داخل غشاء خاص بداخل الخلية وتعمل تلك الإنزيمات على تحلل العناصر المكونة للخلية، والأكثر من ذلك فإن الجسد الميت يتحلل إلى العناصر الموجودة فى تربة الأرض بفعل إنزيمات موجودة فى بكتيريا التحلل، أى أن الله سبحانه وتعالى جعل كل المراحل من بداية الحياة ثم استمرارها بصورة صحية سليمة ثم نهايتها جعلها الله مرتبطة بعمل الإنزيمات.

وهذا الكتاب هو محاولة مبسطة لإلقاء الضوء على طبيعة تلك الإنزيمات وكيفية عملها فى الحالات الطبيعية للجسم، وإلقاء الضوء كذلك على قياس نشاط الإنزيمات فى الدم أو خلايا الجسم

بواسطة الطب المعملى وفائدة ذلك فى تشخيص ومتابعة الكثير من الأمراض مع توضيح بعض الأمثلة المألوفة للقارىء مثل الإنزيمات الخاصة بتشخيص ومتابعة أمراض الكبد وأمراض القلب والعضلات وإصابات المخ والجهاز العصبى وكذلك استخدام الإنزيمات كدلالات للأورام المختلفة التى تُفيد فى الاكتشاف المبكر للأورام قبل أن تستفحل وهذا يُعطى الفرصة لعلاج تلك الأورام مبكراً.

وأتمنى عزيزى القارىء أن تكون تلك الرحلة التى اصطحبك فيها إلى داخل الجسم للتعرف على تلك الجزيئات البروتينية المسئولة عن الحياة بكافة صورها، أتمنى أن تكون مفيدة وممتعة وأن تجيب على كثير من التساؤلات الخاصة بتلك الإنزيمات وأن توضح الكثير من التطبيقات التى نمر بها فى حياتنا والخاصة بتوفير كل العوامل البيئية سواءً داخل الجسم أو خارجه لكى نضمن عمل الإنزيمات بصورة سوية، ومن ثم بقاء الجسم فى صحة بدنية ونفسية سليمة.

المؤلف



الفصل الأول

تعريف الإنزيم وتركيبه وطريقة تسميته

تعريف الإنزيم وتركيبه وطريقة تسميته

الإنزيمات هى مركبات بروتينية تساعد فى حدوث التفاعلات داخل الخلية وكذلك خارج الخلية وذلك فى زمن قصير جداً يعادل جزء من الثانية.

والإنزيمات من الناحية التركيبية تُعتبر مواد بروتينية يتم إنتاجها داخل الخلية. وجزىء الإنزيم مركب من أحماض أمينية متتابعة بنظام يتم التحكم فيه بواسطة چين خاص داخل الحمض النووى فى الخلية. أى أن لكل إنزيم چين خاص به يُعطى الأمر بتكوين الإنزيم حسب حاجة الخلية لذلك ومن هنا تستطيع تفسير الاختلافات البيولوجية بين البشر والتى ترجع لاختلاف كمية ونشاط وحالة الإنزيمات المختلفة بين الأفراد.

والأحماض الأمينية المركبة لجسم الإنزيم تتقارب فى أماكن محددة لتكون ما يُسمى بالجزء النشط من الإنزيم حيث يحدث التفاعل، وهذا الجزء النشط "active site" يحتوى على مجموعات كيميائية خاصة تجعل الإنزيم فى قمة نشاطه عندما تتقارب هذه المجموعات وإذا تباعدت تلك المجموعات فإن نشاط الإنزيم يقل. ويحتوى جسم الإنزيم كذلك على مكان آخر غير المكان النشط ويطلق عليه (allosteric site) وهو يستقبل الجزيئات المنظمة لعمل الإنزيم.

والإنزيمات تنقسم إلى نوعين من حيث التركيب الكيمائى

النوع الأول: وفيه يتكون الإنزيم من بروتينات بسيطة غير مختلطة بمركب آخر مثل إنزيم الليباز وإنزيم البروتياز.

النوع الثانى: وفيه يتكون الإنزيم من بروتينات بسيطة ومعها جزء آخر مرتبط بها ويسمى مساعد الإنزيم (coenzyme) ومعظم إنزيمات الجسم تنتمى لهذا النوع الثانى.

وتجدر الإشارة إلى أن تعميم الطبيعة البروتينية للإنزيمات من حيث التركيب له استثناء واحد فقط تم اكتشافه مؤخراً وهو أن بعض أجزاء من الحمض النووى (الريبونيوكليك) (RNA) تستطيع العمل مثل الإنزيم وذلك لتفتيت نفسها.

طرق تسمية الإنزيمات

تسمية الإنزيمات بأسماء ذات دلالة مرت بعدة مراحل حتى استقرت التسمية بناءً على الوظيفة التى يؤديها الإنزيم.

كانت الإنزيمات عند البداية الأولى لاكتشافها تعطى أسماء لاتدل على عملها ولا ترتبط بأسماء المواد التى تعمل عليها. مثل إنزيم البيبسين (Pepsin) أو إنزيم التربسين (Trypsin) اللذان يعملان على تكسير البروتينات أثناء عملية الهضم. وبالرغم من أن هذه الأسماء لا تعطى معلومات كافية عن طبيعة عمل الإنزيم إلا أنها مازالت تُستخدم فى اللغة الطبية إلى الآن.

ثم جرت محاولات لتسمية الإنزيم حسب اسم المادة التى يعمل عليها الإنزيم وذلك بعد إضافة مقطع أخير بالكلمة وهو آز (ase)

للدلالة على أن الكلمة اسم للإنزيم مثل أنزيم الليباز (Lipase) وهو يعمل على الدهون (Lipids) وإنزيم البروتياز (Protease) وهو يعمل على البروتينات ثم استقرت تسمية الإنزيم حسب الوظيفة التى يؤديها الإنزيم مع إضافة المقطع الأخير (ase) فى آخر الكلمة التى تدل على وظيفة الإنزيم. ولكى تكون التسمية كاملة فيجب أن يكون الاسم الدال على وظيفة الإنزيم مسبوقاً باسم المادة التى يعمل عليها الإنزيم، والأمثلة على ذلك كالآتى مثلاً الإنزيم الذى يعمل على أكسدة الجلوكوز يسمى جلوكوز أوكسيداز (Glucose Oxidase) والإنزيم الذى يعمل على نزع الهيدوروجين من مادة اللكتات يسمى لاكتات ديهيدروجيناز (Lactate dehydnogenase)

وعندما توالت اكتشافات أعداد كبيرة من الإنزيمات تم الاتفاق حسب توصيات الاتحاد الدولى للكيمياء الحيوية على إعطاء كل إنزيم رقم كودى (EC) مكون من أربعة أرقام تدل على طريقة عمل الإنزيم واسمه وبذلك يمكن تجنب الخلط فى الأسماء بين الإنزيمات.

الفصل الثانى

خصائص الإنزيمات

خصائص الإنزيمات

والإنزيمات تجمعها الخصائص العامة الآتية:

١- الإنزيمات مركبات بروتينية مصنعة داخل الخلية ووظيفتها الأساسية هي تنشيط التفاعلات الكيميائية داخل الجسم لمساعدة حدوثها في زمن قصير جداً.

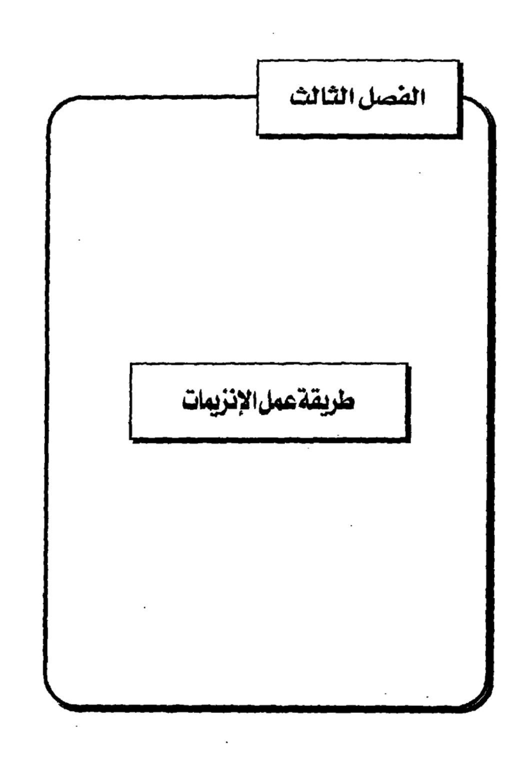
٢- الإنزيمات لا تُستهلك أو تتغير أثناء التفاعلات الإنزيمية.

٣- الإنزيمات تتميز بالخصوصية فى التأثير على مواد التفاعل، أى أن كل إنزيم يؤثر على مادة واحدة بعينها أو على مجموعة مواد شديدة التشابهه فى تركيبها. فمثلاً إنزيم الجلوكوز أوكسيداز (glulose oxidase) لا يؤكسد إلا الجلوكوز فقط حتى وإن وجدت سكريات أحادية قريبة الشبهه بالجلوكوز فى نفس الوسط الذى يعمل به الإنزيم.

أما إنزيم الليباز (Lipase) فهو يؤثر على كل الدهون الثلاثية لأنها تحتوى على صفات تركيبية متشابهه.

٤- الإنزيمات موجودة فى كل أنسجة الجسم وهى تعمل داخل الخلية أو خارج الخلية، والإنزيمات التى تعمل داخل الخلية تقوم بعمليات التمثيل الغذائى داخل الخلية ويكون تركيزها عالياً داخل الخلية، وبعض الإنزيمات يكون مكان عملها الطبيعى خارج الخلية، أى أن الخلية تكونها ثم تفرزها إلى خارجها لكى تعمل فى بلازما الدم مثل الإنزيمات الخاصة بعملية تجلط الدم.

٥- بعض الإنزيمات مثل إنزيمات الهضم فى الجهاز الهضمى يتم إفرازها فى صورة أولية غير نشطة يطلق عليها إنزيم أولى (Proenzyme) ويتم تحويل تلك الإنزيمات الأولية غير النشطة إلى التركيبة النشطة خارج الخلية فى أماكن عملها داخل الجهاز الهضمى، وهذه الظاهرة تضمن حماية الخلية المنتجة للإنزيم من الهضم بذات الإنزيم إذا ما كان نشطاً لحظة إنتاجه.



الفصل الثالث

طريقة عمل الإنزيمات

طريقة عمل الإنزيمات

الإنزيمات تُسرع معدل حدوث وإتمام التفاعلات التى تحدث فى الجسم والمسئولة عن كل الوظائف الحيوية داخل الجسم. والإنزيمات تقوم بهذا الدور الحيوى بكفائة عالية جداً حيث أن سرعة التفاعل الذى يؤديه الإنزيم تفوق سرعته بدون إنزيم حوالى $١٠^{٢٠}$ مرة. والإنزيمات كذلك تتفوق فى أدائها على أى محفزات غير بيولوجية أخرى كالتى تستخدم فى المعامل أو الصناعات والتى لا تزيد سرعة التفاعل إلا بفارق من $١٠^{٢}$ ـ $١٠^{٤}$ بالمقارنة بحدوث التفاعل بدون محفزات.

ولكن كيف يعمل الإنزيم؟

وللإجابة على هذا السؤال يجب أولاً أن نعى الحقائق الآتية:

أولاً: أن المواد أو المادة التى يحدث لها التفاعل (Substrates) يتم إحداث تغيير فى تركيبها لكى تتحول بفعل التفاعل الحادث إلى مادة جديدة تسمى المنتج (Product) وهذا التفاعل يتم فى زمن قصير جداً يقدر بجزء من الثانية فى وجود الإنزيم الخاص بتلك المواد المتفاعلة (Substrates).

ثانياً: أن المادة أو المواد المتفاعلة تحتاج إلى كميات مختلفة من الطاقة لكى تنشط وتصل فى داخلها إلى حالة يمكن عندها إحداث التغيير فى تركيبها لكى تتحول إلى المنتج (Product). ويمكن حدوث التفاعل بصورة تلقائية إذا كانت المواد المتفاعلة بها كمية

من الطاقة أكبر من تلك الموجودة فى المنتج، عند ذلك فإن التفاعل يسير فى الاتجاه من المواد المتفاعلة حيث الطاقة أكبر إلى المنتج حيث الطاقة أقل، وتسمى كمية الطاقة التى تسببت فى حدوث التفاعل الطاقة الحرة لتنشيط التفاعل (Free energy) وهذه الطاقة الداخلية فى المواد المتفاعلة تستخدم لكسر بعض الروابط الكيميائية فيها ولإحداث تصادم وتقارب حركى بين المواد المتفاعلة لكى ترتبط بروابط كيميائية جديدة وتتحول إلى مادة جديدة (Product).

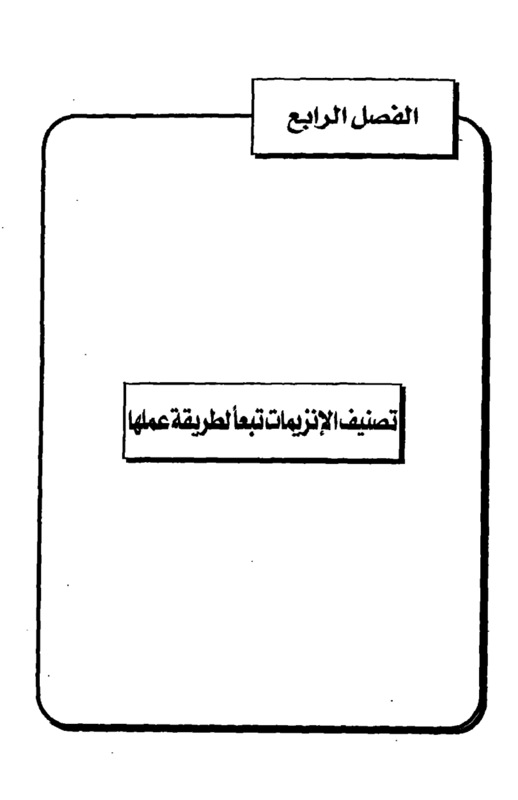
وإذا لم تتوفر هذه الطاقة الحرة لتنشيط التفاعل فإنه يمكن توفيرها فى المعمل مثلاً بتسخين المواد المتفاعلة لزيادة طاقتها الحركية لإحداث التصادم والتقارب بين المواد المتفاعلة لكى تتحول إلى المنتج، وأما فى الخلية فإن الإنزيمات تساعد على إحداث هذا التقارب وتقلل كمية الطاقة اللازمة لذلك إلى أدنى كمية.

ثالثاً: إن الإنزيم يرتبط بالمواد المتفاعلة عن طريق المجموعات الكيميائية الخاصة الموجودة فى الجزء النشط من جسم الإنزيم، ويسمى المركب الناتج عن ذلك (Enzyme-substrate) وهذا الارتباط هو ارتباط فيزيقى من شأنه ألا يحدث تغيير فى الإنزيم. وهذا الارتباط يؤدى إلى أن تكون طاقة ذلك المركب أقل من الطاقة الكامنة فى مواد التفاعل مما يضمن سير التفاعل فى وجود الإنزيم بأقل طاقة ممكنة. وهذا الارتباط بين الإنزيم ومواد التفاعل من شأنه

أيضاً أن يحدث تقارب بين المواد المتفاعلة مما يسهل إتمام التفاعل والحصول على المنتج النهائى، وعند ذلك يتحرر جسم الإنزيم من ذلك المركب دون تغيير ويشترك فى إتمام التفاعل مرة ثانية وهكذا.

ومما سبق معرفته عن خصائص الإنزيمات أن كل إنزيم يؤثر على مركب بعينه أو مجموعة مركبات متقاربة فى التركيب ويطلق على تلك الظاهرة خصوصية الإنزيم (Enzyme specificity) ويبرز السؤال: كيف يتعرف الإنزيم على مادة التفاعل ويختارها من بين المواد الأخرى لكى يؤثر عليها ويحولها إلى المنتج؟

وهناك نظريات عدة تحاول الإجابة على هذا السؤال، وأقربها إلى الصحة أن الجزء النشط فى جسم الإنزيم (active site) له شكل متناسق ومتكامل مع شكل المادة المتفاعلة مما يسهل احتواء تلك المادة على الجزء النشط من جسم الإنزيم تماماً كما هو الحال بالنسبة لشكل أسنان الكلون الداخلية والتى تتوافق مع أسنان المفتاح فكما أنه لكل كلون مفتاح خاص به فإنه لكل إنزيم مادة أو مواد متفاعلة خاصة به تناسبه وتتوافق معه من ناحية الشكل.


الفصل الرابع
تصنيف الإنزيمات تبعاً لطريقة عملها

تقسيم وتصنيف الإنزيمات تبعاً لطريقة عملها

والإنزيمات يتم تقسيمها إلى ست طوائف حسب نوع التفاعل الذى يؤديه الإنزيم، وتنتمى الإنزيمات المختلفة إلى أى من تلك الطوائف كل حسب نوع التفاعل الخاص به. والطوائف الست للإنزيمات مرتبة كالآتى:

١- إنزيمات الأكسدة والاختزال 1- Oxido-reductases

٢- الإنزيمات الناقلة 2- Transferases

٣- إنزيمات التحلل باستخدام الماء 3- Hydrolases

٤- إنزيمات التحلل بدون استخدام الماء 4- Lyases

٥- إنزيمات التحول بين العناصر الأزوميرية 5- Isomerases

٦- إنزيمات التخليق أو الإنزيمات الرابطة 6- Ligases or synthetases

- والإنزيمات التى تنتمى للطائفة الأولى أى الإنزيمات المؤكسدة والمختزلة تحفز عمليات الأكسدة والاختزال والتى تحدث فى نفس الوقت، أى أن أى عملية أكسدة لابد أن يتبعها عملية اختزال أو العكس. فمثلاً إضافة الأكسجين أو نزع الهيدروجين أو نزع إلكترونات من المادة والتى تعنى عملية أكسدة لتلك المادة لابد وأن يحدث معها فى نفس الوقت عملية نزع الأكسجين من مادة أخرى أو إضافة الهيدروجين أو اضافة الإلكترونات إلى المادة الأخرى وكل

تلك العمليات الأخيرة تعنى اختزال. وهذه الطائفة من الإنزيمات تشمل إنزيمات الأوكسيداز والديهيدروجيناز والردكتاز.

- وإنزيمات الطائفة الثانية أى الإنزيمات الناقلة تقوم بنقل مجموعات ليست هيدورجين من مادة إلى مادة أخرى وتشمل الأمثلة الآتية:

١- إنزيم أسيرتات ترانس أميناز وهو إنزيم ينقل مجموعة أمين (NH2) من الحمض الأمينى أسيرتك إلى حمض الفاكيتو جلوتارك وينتج تكوين حمض أمينى جديد يسمى جلوتامك وحمض الفاكيتو جديد يسمى أوكزال أسيتك، وهذا التفاعل يعتبر انعكاسى أى يمكن أن يحدث فى أى من الاتجاهين حسب كمية المواد فى كل ناحية. ويطلق على هذا الإنزيم كذلك اسم مختصر هو (Got)وهذا الاسم يستخدم مطلع كل كلمة من الاسم الكامل وهو (Glutamic Oxalacetic Transaminase).

٢- إنزيم آلانين ترانس آميناز (Alanine Transaminase) وهو إنزيم ينقل مجموعة أمين من الحمض الأمينى آلانين إلى الحمض الفاكيتوجلوتارك ليكون حمض أمينى جديد هو جلوتامك وحمض البيروفيك، وهذا التفاعل انعكاسى أيضاً. ويطلق على هذا الإنزيم كذلك اسم مختصر هو (GPT) وهو اختصار للاسم الكامل وهو (Glutamic Pyruvic Transaminase).

٣- إنزيم الكرياتين كيناز وله اختصار (CK) وهو ناقل لمجموعة الفوسفات من مركب ادينوسين تراى فوسفات (ATP) إلى مادة الكرياتين، وهذا التفاعل انعكاسى أيضاً.

٤- إنزيم جاما جلوتاميل ترانسفيراز (GGT) وهو ناقل لمجموعة جلوتاميل.

- أما إنزيمات الطائفة الثالثة وهى الهيدرولازيس فهى تقوم بإحداث تحلل فى بعض الروابط باستخدام جزىء الماء لفك تلك الروابط. وهذه الطائفة تشمل العديد من الإنزيمات الموجودة فى الجهاز الهضمى وكذلك الإنزيمات الموجودة داخل الخلية فى الجسم المسمى ليزوزوم (Lysosome) وهو يحتوى على العديد من الإنزيمات التى تحطم المواد غير اللازمة للخلية وكذلك تهضم مكونات الخلية ذاتها عند موتها.

- وإنزيمات الطائفة الرابعة وهى الليز فهى تساعد على إزالة مجموعات من مواد التفاعل ولكن بدون استخدام الماء لكسر الروابط داخل المركب مثل إزالة مجموعة أمين (NH2) بواسطة إنزيم الديامیناز (Deaminase) وإنزيم الديكربوكسيلاز (Decar-boxylare) وهو يزيل مجموعة (Co_2) من المركبات.

- والطائفة الخامسة وهى ايزوميرازس (Isomerases) تشمل

الإنزيمات التى تحدث تحول بين المواد التى تتفق فى عدد ونوع الذرات الداخلة فى تركيبها ولكن تختلف فى ترتيب وضع الذرات داخل كل جزىء، وهذه المواد يطلق عليها الأشباه أو الإيزوميرس (Isomers) وذلك مثل جزىء الجلوكوز وجزىء الفركتوز أو جزىء الجلوكوز وجزىء الجالكتوز وهكذا...، فتحول جزىء الجلوكوز إلى جزء سكر الفركتوز أو العكس يتم بواسطة إنزيم الأيزوميراز الخاص بذلك.

- والطائفة السادسة تشمل الإنزيمات الرابطة أو الإنزيمات المخلقة والتى تساعد على خلق مواد جديدة بإحداث ارتباط بين مواد التفاعل. وهذه الإنزيمات الرابطة (ligases) تحتاج دائماً لمصدر طاقة داخل الخلية للحصول على الطاقة اللازمة للتخليق، وهذا المصدر يكون غالباً جزىء الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) والذى يختزن بداخله طاقة عالية فى صورة طاقة كيميائية.

والأسماء التى نطلقها على الإنزيمات المختلفة يجب أن تتوافق مع إحدى هذه الطوائف الست التى تدل على طبيعة نشاط الإنزيم. ولكى نُقنن هذه الأسماء فإن لجنة خاصة بالإنزيمات منبثقة عن الاتحاد الدولى للكيمياء الحيوية عام ١٩٦١ حددت اسماً نظامياً لكل إنزيم يتم فيه تحديد اسم المادة التى يعمل عليها الإنزيم وطبيعة العمل الذى يقوم به الإنزيم. وقد أوصت اللجنة بأن يُعطى كل إنزيم

كوداً رقمياً مكوناً من أربعة أرقام بين كل رقم والآخر نقطة على أن يكون الرقم الأول من اليسار دالاً على رقم إحدى الطوائف الست لتقسيم الإنزيمات التى سبق مناقشتها والأرقام الأخرى تُصنف الإنزيم داخل الطائفة الخاصة به. ولتوضيح ذلك بالأمثلة فمثلاً إنزيم إسبارتات ترانس آميناز (GOT) له اسم كودى هو ٢٠٦٠١٠١ ورقم اثنان هو رقم الطائفة أى أنه ينتمى إلى طائفة الإنزيمات الناقلة.

الفصل الخامس

العوامل المؤثرة فى نشاط الإنزيم

العوامل المؤثرة فى نشاط الإنزيم

هناك العديد من العوامل التى تؤثر فى نشاط الإنزيم إما إيجابياً بزيادة نشاطه أو سلبياً بالإقلال من نشاطه أو إحداث تغيير ثابت في تركيبه مما يؤدى إلى إيقاف نشاط الإنزيم تماماً.

والعوامل المؤثرة على نشاط الإنزيم تشمل الآتى :-

أولاً : درجة الحرارة التى يعمل عندها الإنزيم :

كل إنزيم له درجة حرارة مثلى يكون عندها نشاط الإنزيم هو أقصى درجة نشاط، وإذا ارتفعت درجة الحرارة بعد هذه الدرجة المثلى فإن نشاط الإنزيم يقل نتيجة للحرارة العالية والتى تؤدى إلى تحول فى طبيعة الإنزيم التركيبية (denaturation) وإذا زادت الحرارة أكثر يتوقف نشاط الإنزيم تماماً ولا يمكن إرجاع الإنزيم إلى نشاطه إذا ما انخفضت الحرارة. أما إذا قلت الحرارة عن الدرجة المثلى فإن نشاط الإنزيم يقل وعند درجة الصفر المئوية يتوقف نشاط الإنزيم تماماً ولكن لا يتحطم تركيب الإنزيم ولذلك يمكن استرجاع نشاط الإنزيم إذا ما ارتفعت الحرارة فى اتجاه درجة الحرارة المثلى.

وتأثير الحرارة على نشاط الإنزيمات له تطبيقات عملية فى حياتنا وتطبيقات طبية. فمثلاً إذا ما أردنا حفظ الطعام أو المواد البيولوجية مثل الدم ومشتقاته فإننا نحفظه فى الثلاجة عند درجة

حرارة منخفضة أو عند الصفر أو أقل، وهذا من شأنه أن يوقف أو يقلل من نشاط إنزيمات البكتريا الموجودة على الطعام أو في الجو المحيط به مما يؤدى إلى تأخير أو إيقاف تلف الطعام أو المواد البيولوجية، ولكن يجب مراعاة أن إنزيمات البكتريا لا تموت ولكن تعاود نشاطها ثانية إذا ما ارتفعت درجة الحرارة أى أن حفظ الطعام عند درجة حرارة الصفر أو أقل لا يؤدى إلى التعقيم أى قتل البكتريا ولكن يؤدى فقط إلى إيقاف نشاط الإنزيمات فى البكتريا بشكل مؤقت.

ودرجة الحرارة المثلى للإنزيمات داخل الجسم البشرى هى درجة ٣٧ درجة مئوية. وعند هذه الدرجة تعمل إنزيمات الجسم البشرى بطريقة مثلى، ويحافظ الجسم على تلك الدرجة المثلى ثابتة طوال الحياة الصحية بطرق شتى مثل التحكم فى إفراز العرق والتحكم فى انقباض أو انبساط الأوعية الدموية بالجلد حسب درجة حرارة الجو الخارجى. وإذا ما زادت درجة الحرارة عن ٣٧ درجة مئوية نسمى ذلك الحمى "Fever" وهذا يستوجب العمل على علاج هذا الارتفاع أولاً بكمادات الثلج أو الأدوية المخفضة للحرارة لأن ذلك يمثل خطورة على الإنزيمات إذا ما تجاوزت درجة حرارة الجسم درجة ٤١ مئوية مما يؤدى إلى إحداث تغيير دائم فى تركيبة الإنزيمات (denaturation) وتوقف نشاطها وذلك حتماً يؤدى إلى خطر الوفاة من الحمى.

ثانياً : درجة الحموضة (pH) في الوسط الذى يعمل به الإنزيم :

الإنزيمات من الناحية التركيبية هى بروتينات ولذلك فإنها تحمل شحنة تختلف حسب درجة الحموضة (pH) فى الوسط الذى يوجد به الإنزيم. كذلك فإن بعض المواد التى يعمل عليها الإنزيم (Substrates) تحمل شحنات تتحدد حسب درجة الحموضة (pH). وكل إنزيم يستطيع العمل فى مجال خاص من درجة الحموضة وكل إنزيم يعمل بصورة مثلى عند درجة حموضة (pH) معينة خاصة به، يكون الإنزيم عندها فى أحسن حالات التأين أى فى صورة جزيئات حاملة للشحنة مما يجعله يؤدى عمله بنشاط أكبر.

ومعظم إنزيمات الجسم البشرى تعمل بصورة مثلى عند درجة حموضة (pH) مقدارها ٧,٤ وهى تمثل درجة الحموضة الخاصة والثابتة بالدم، والجسم البشرى يحافظ على تلك الدرجة ثابتة وذلك بواسطة العديد من المثبتات لدرجة الحموضة والتى يطلق عليها لفظ (Buffers). وإذا ما تغيرت هذه الدرجة الثابتة نتيجة بعض الأمراض سواء بالنقص أو الزيادة فإن الحالة يطلق عليها الحموضة (Acidosis) أو القلوية (Alkalosis) وإذا لم يتم إصلاح الخلل الذى أصاب درجة الحموضة (pH) بالجسم بسرعة فإن ذلك يعتبر من حالات الطوارىء التى من الممكن أن تؤدى إلى الوفاة بسبب توقف نشاط الإنزيمات فى الجسم البشرى.

وبعض الإنزيمات التى تعمل خارج الخلية مثل إنزيمات الجهاز

الهضمي لا تشترك مع باقي إنزيمات الجسم في درجة الحموضة المثلى وهي ٧,٤ ولكن لها درجة حموضة مُثلى خاصة بها مثل إنزيم البيسين (pepsin) الذى يعمل على هضم البروتينات داخل تجويف المعدة فإن درجة الحموضة (pH) المثلى الخاصة به هي درجة ١,٥ وهي تعتبر حمضية جداً بالنسبة لباقي الإنزيمات، وعلى العكس من ذلك فإن إنزيم الليباز الذى يفرزه البنكرياس (Pancreatic li-pase) والذى يعمل داخل تجويف الإثنى عشر فله درجة حموضة مثلى هي درجة ٨ وذلك يعتبر قلوياً بالنسبة لباقي إنزيمات الجسم.

ثالثاً: تركيز الإنزيم فى الوسط الذى يعمل به:

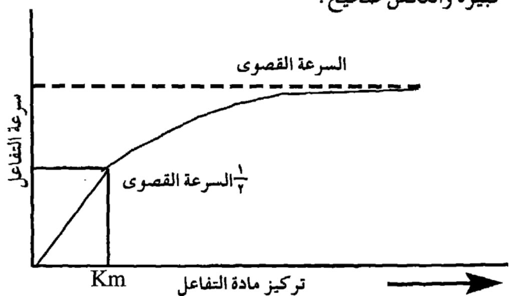
عندما يكون هناك كمية كافية من المادة التى يعمل عليها الإنزيم (Substrate) فإن زيادة تركيز الإنزيم يؤدى إلى زيادة سرعة التفاعل حتى يصل تركيز الإنزيم إلى حالة من التعادل مع تركيز المادة التى يعمل عليها الإنزيم، وتكون سرعة التفاعل عند ذلك هى السرعة القصوى (Maximum Velocity).

رابعاً: تركيز المواد التى يؤثر عليها الإنزيم (Substrate)

تؤثر تركيزات المواد المتفاعلة على نشاط الإنزيم من ناحية معدل أو سرعة التفاعل الإنزيمى وكذلك من ناحية الاتجاه الذى يسير فيه التفاعل.

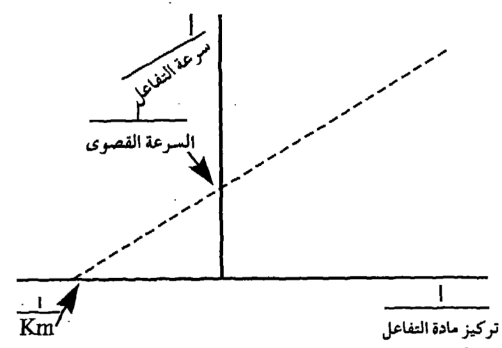
وقد قام العالمان ميكائيلس ومنتن (Michaelis and Menten) فى عام ١٩١٣م بدراسة تأثير الاختلاف فى تركيز المواد المتفاعلة

على سرعة نشاط الإنزيم، وقدما معاً الافتراض أن الإنزيم يتحد مع مادة التفاعل ليكون مركب سرعان ما يتحلل إلى المنتج ويعود الإنزيم حراً، وأن سرعة هذا الاتحاد مع الإنزيم تزيد كلما زادت كمية المواد المتفاعلة حتى نصل إلى مرحلة تشبع كل جزيئات الإنزيم بالمواد المتفاعلة وعندها تصبح سرعة التفاعل ثابتة عند السرعة القصوى ولا تزيد بزيادة تركيز المواد المتفاعلة، ومن هذه النظرية اشتق العالمان ميكائيلس ومنتن القيمة الثابتة (Km) لكل إنزيم وهى تساوى تركيز المادة المتفاعلة التى تكون سرعة التفاعل عندها مساوية لنصف قيمة السرعة القصوى، وهذا الثابت (Km) يُعتبر دلالة على قابلية وحب الإنزيم للمادة التى يعمل عليها وهى تحدد كمية المادة المتفاعلة اللازمة لتفاعل إنزيمى معين. وكلما كانت قيمة هذا الثابت قليلة تكون شراهة وحب الإنزيم لمادة التفاعل كبيرة والعكس صحيح.



والشكل السابق يوضح منحنى ميكائيلس ومنتن وبه العلاقة بين تركيز مادة التفاعل وسرعة التفاعل وقيمة الثابت (Km).

وللحصول على قيمة السرعة القصوى وقيمة الثابت (Km) للإنزيم بصورة أكثر دقة قام العالمان لين ويفرو بيرك بدراسة العلاقة بين مقلوب قيمة السرعة ومقلوب قيمة تركيز مادة التفاعل للإنزيم للحصول على علاقة خطية وليست منحنى ويقطع الخط المستقيم محور السرعة الرأسى عند نقطة تساوى قيمة مقلوب السرعة، ويقطع المحور الأفقى عند نقطة تساوى مقلوب قيمة (Km) بالسالب كما هو مبين فى الرسم البيانى الآتى:



شكل (٢) يصلح لتحديد قيمة السرعة القصوى وكذلك ثابت

ميخائيل (Km) الخاص بكل إنزيم عند أحوال التفاعل العادية أو عند وجود مثبطات الإنزيم في وسط التفاعل مما يسهل المقارنة لنشاط الإنزيم تحت الظروف المختلفة.

خامساً: منشطات الإنزيمات

التأثير على نشاط الإنزيم لجعله أكثر نشاطاً وفاعلية يتم بعدة طرق وهى كالآتى:

١- إحداث تغيير فى الشكل التركيبى للإنزيم بحيث أن المجموعات الكيميائية فى الجزء النشط من جسم الإنزيم تتقارب وعند ذلك يصبح الإنزيم أكثر نشاطاً، أى أكثر قدرة على الارتباط بمواد التفاعل وإحداث تقارب بينهم لتسهيل إنتاج المنتج من التفاعل.

ومن المواد التى تتسبب فى إحداث هذا التغيير الإيجابى فى شكل الإنزيمات مواد فلزية مثل الكالسيوم والحديد والماغنسيوم والزنك ومواد غير فلزية مثل الكلور فمثلاً الكالسيوم منشط لعمل إنزيم الثرومبين المهم فى عملية تجلط الدم، والكلور مهم لتنشيط إنزيم أميلاز بالفم وهو الإنزيم المسئول عن هضم المواد النشوية بالفم عند المضغ.

وهذه المواد المنشطة مهمة لعمل الإنزيم أو لتنشيط الإنزيم على

نحو ما سبق شرحه، وإذا أزيلت تلك المنشطات من وسط التفاعل الإنزيمى فإن التفاعل يتوقف أو يسير بسرعة بطيئة جداً. فمثلاً إزالة الكالسيوم من الدم يؤدى إلى عدم تجلط الدم، وهذا ما يتم عمله أثناء الحصول على عينات من دم المريض لإجراء التحاليل اللازمة على بلازما الدم أو الدم كله فإن الكالسيوم يُزال من عينات الدم بإضافة مواد تتفاعل مع الكالسيوم لتكون أملاح الكالسيوم غير الذائبة مثل اضافة مادة سيترات أو أوكزالات أو مادة إيثلين داى أمين تيترا أسيتات (EDTA)، وعندئذ لا يتم تجلط الدم فى أنبوبة الاختبار بالمعمل ويظل الدم فى حالة سائلة وهى الحالة المناسبة للكثير من الاختبارات المعملية مثل عمل صورة دم كاملة للمريض.

وأحياناً يكون المعدن مثل الحديد ضرورى جداً لعمل الإنزيم وليس فقط منشطاً لعمل الإنزيم، ولنضرب مثلاً لذلك بعنصر الحديد الذى يدخل فى تركيب إنزيمات التنفس داخل الخلية، فإن هذا العنصر «الحديد» مهم جداً فى عملية الأكسدة التى يتم فيها استخدام أوكسجين التنفس فى إطلاق الطاقة داخل الخلية ولكى يتم ذلك بصورة طبيعية يجب أن يكون عنصر الحديد حراً غير مرتبط بمواد أخرى، وإذا ما تعرض ذلك الحديد للارتباط بمواد أخرى سامة فإن هذه الوظيفة المرتبطة بإطلاق الطاقة فى الخلية

تقف أو تتأثر تأثيراً شديداً مثل حالات التسمم بأول أوكسيد الكربون أو غاز الهيدروجين سلفايد (H_2S) أو السيانيد (CN) مما يؤدى إلى الارتباط مع عنصر الحديد فى إنزيمات التنفس داخل الخلية وإيقاف إنتاج الطاقة وموت الخلية أو الجسم كله. وهذا يفسر حالات الاختناق التى تحدث لكل من يستنشق غاز أول أوكسيد الكربون فى مكان مغلق بسبب الاحتراق غير الكامل الذى يحدث فى المدفأة أثناء الشتاء ويفسر أيضاً حالات الاختناق التى تحدث للعمال أثناء إصلاح المجارى عندما ينزل العمّال إلى الأنابيب العميقة لإصلاحها بدون استخدام الكمامة الواقية للجهاز التنفسى والتى تمنع استنشاق غاز H_2S.

٢- إحداث تغيير فى تركيبة الجزيىء بطريقة عكسية وذلك يتم بإضافة أو نزع جزيىء فوسفات إلى أو من الإنزيم عن طريق نشاط إنزيم آخر يعمل على إضافة الفوسفات أو إنزيم آخر يعمل على نزع الفوسفات من جسم الإنزيم. وبعض الإنزيمات تصبح أكثر نشاطاً إذا ما أُضيف الفوسفات إليها مثل إنزيم الجليكوجين فوسفوريلاز (Glycogen phosphorglyve) الذى يحلل مادة الجليكوجين فى الخلايا إلى جلوكوز للاستفادة به أثناء فترات الصيام، وعملية إضافة الفوسفات تكون تحت تأثير الهرمونات التى تزيد أثناء الصيام أو الامتناع عن الأكل مثل هرمون

الجلوكاجون (Glucagon) وهرمون الأدرينالين (Adrenaline).

بعض الإنزيمات الأخرى تصبح أكثر نشاطاً إذا ما تم نزع جزيىء الفوسفات منها مثل إنزيم جليكوجين سنثاز (Glycogen Synthase) الذى يُستخدم فى تصنيع الجليكوجين من مادة الجلوكوز أى يقوم بتخزين السكر البسيط الجلوكوز فى صورة سكر معقد هو الجليكوجين. وهذا التغيير الذى يتم بنزع الفوسفات من الإنزيم يحدث تحت تأثير هرمون الإنسيولين (Insulin) الذى يعمل على الإقلال من نسبة سكر الجلوكوز فى الدم بعدة طرق منها تلك الطريقة التى تؤدى إلى اختزان الجلوكوز على شكل جليكوجين فى الخلايا.

٣- تحلل جزء من جسم الإنزيم الذى يتم إفرازه فى صورة أولية غير نشطة يطلق عليها زيموجين (Zymogen) أو الإنزيم الأولى (Proemzyme). بعض الإنزيمات مثل أو الإنزيمات الهضمية يتم إفرازها من الخلية فى صورة غير فعالة حتى لا تعمل فى الخلية التى تفرزها، ولكن يتم تحويلها إلى إنزيمات فعالة ونشطة بواسطة قطع جزء من جسم الإنزيم، وهذا الجزء المقطوع يُغطى الجزء الفعال (active site) فى جسم الإنزيم، وإذا ما تم قطعه وتحلله فإن الجزء الفعال فى جسم الإنزيم يصبح نشطاً ويعمل.

وكمثل لذلك فإن إنزيم هضم البروتينات فى المعدة والذى يسمى إنزيم البيبسين (Pepsin) يتم إفرازه فى صورة غير فعالة تسمى (Pepsinogen) وهى أطول من الإنزيم النشط، ويتم تحويل هذه الصورة غير الفعالة إلى صورة نشطة (Pepsin) بمثل هذه الطريقة فى المعدة بواسطة حامض الهيدروكلوريك (Hcl) الذى يتم إفرازه فى المعدة أيضاً.

٤- زيادة تخليق الإنزيم (Induction of enzyme)

وهذه الطريقة الرابعة لزيادة نشاط الإنزيم عن طريق زيادة تصنيع الإنزيم داخل الخلية، وقد تكون المادة المحفزة لانتاج المزيد من الإنزيم هى المادة التى يعمل عليها الإنزيم ذاته أى بـ(Substrate) أو مادة أخرى ليس لها علاقة مباشرة بالإنزيم. وأمثلة ذلك كثيرة ومتعددة، مثل هرمون الإنسولين الذى يحفز انتاج العديد من الإنزيمات الخاصة بالتمثيل الغذائى واستهلاك الجلوكوز بالدم وهرمون الكورتيزون الذى يحفز إنتاج الإنزيمات الخاصة بانتاج وتصنيع الجلوكوز فى الكبد مما يؤدى إلى زيادة نسبة سكر الجلوكوز بالدم وهذه تعتبر إحدى أسباب المضاعفات الناتجة عن استخدام العقاقير المحتوية على مادة الكورتيزون وبعض الأدوية مثل الأدوية المنومة والمهدئة المشتقة من مادة الباربتيورات (-Barbitu

rates) تؤدى إلى ارتفــاع العــديد من الإنـزيمات فـى الجــسم وهذا بدوره يؤدى إلى عدم انتظام عمليات التمثيل الغذائى -Metabo) lism) الخاصة ببعض الفيتامينات مثل فيتامين د وفيتامين ك مما يسبب إحداث نقص فى فعالية تلك الفيتامينات بالجسم .

سادساً : مثبطات الإنزيم

هناك العديد من المواد التى تثبط أو تعوق عمل الإنزيم، وينتج عن ذلك إما التوقف الدائم أو الوقتى المؤقت أو عمل الإنزيم بسرعة وكفائة أقل من الطبيعى. وهناك نوعان من عملية التثبط الخاصة بالإنزيمات وهما :

النوع الأول : التثبيط الدائم الذى لا رجوع فيه لعمل الإنزيم

وفى هذا النوع فإن نشاط الإنزيم يُفقد تماماً ولا يعود الإنزيم إلى العمل مرة ثانية. وأسباب هذا النوع من التثبيط تشمل الآتى :

١ - التغيير الدائم فى شكل جزىء الإنزيم (Denaturation) وهذا يحدث بعوامل كثيرة منها الحرارة المرتفعة أو التعرض لجرعة كبيرة من الإشعاع مثل أشعة X (X-ray) أو التعرض لتغير كبير فى درجة الحموضة (pH) سواء بالزيادة أو النقصان. وكل هذه العوامل إذا ما تعرض الجسم البشرى لها فإنها تؤدى حتماً إلى توقف عمل الكثير من الإنزيمات ومن الممكن أن تسبب الوفاة .

٢- المعادن الثقيلة مثل الزئبق، الفضة، الزنك، الرصاص وهذه المعادن تعتبر سامة إذا ما دخلت الجسم بتركيز عالى لأنها ترتبط بالكثير من الإنزيمات فى المنطقة الفعالة والنشطة من جسم الإنزيم مما يؤدى إلى توقف نشاط الإنزيم توقفاً لا رجعة فيه، ولذلك يُطلق على هذا النوع من المثبطات المواد السامة للإنزيم (Enzyme poi- sons).

النوع الثانى: التثبيط غير الدائم

فى هذا النوع من التثبيط فإن نشاط الإنزيم يقل إذا ما تواجد المثبط فى وسط عمل الإنزيم وإذا ما أزيل المثبط يرجع الإنزيم إلى نشاطه وعمله، وهناك نوعان لهذه النوعية من التثبيط، النوع الأول يطلق عليه التثبيط التنافسى (Competitive Inhibitim) والنوع الثانى يطلق عليه التثبيط غير التنافسى (Non Competi tive Inhibitim). وفى النوع الأول تكون المادة المحدثة للتثبيط (Inhibitor) متشابهة تماماً مع المادة التى يعمل عليها الإنزيم (Substrate) وكلاهما يتنافسان أيهما يلتصق بالجزء النشط من الإنزيم (active site)، والغلبة تكون لمن له تركيزاً أعلى فى وسط الإنزيم. فإذا كان تركيز المادة المثبطة (Inhibitor) أعلى من تركيز المادة التى يعمل عليها الإنزيم (Substrate) فإن ارتباطها بالجزء

النشط من الإنزيم ينتج عنه عدم إكتمال التفاعل الإنزيمى إلى النهاية ويقف عمل الإنزيم مؤقتاً، وإذا ما تم زيادة المادة التى يعمل عليها الإنزيم فإنها تُزيح المثبط من مكانه وترتبط هى بالجزء النشط من الإنزيم وهذا يؤدى إلى إتمام عمل الإنزيم وإكتمال التفاعل الإنزيمى.

وهذا النوع من التثبيط للإنزيمات التى تعمل فى الخلية البشرية (Competitive Inhibition) يشرح لنا كيفية عمل الكثير من العقاقير المستخدمة فى علاج الأمراض المختلفة، ولنأخذ مثلاً لذلك عقار السلفا (Sulphonamide) وعقار اللوبيورينول أو زيلوريك (Xyloric) وعقار الميثونزكسات. ولتوضيح عمل تلك الأدوية فإن عقار السلفا يُستخدم فى علاج الالتهابات البكتيرية، والبكتريا المسببة للأمراض تقوم بالانقسام والتكاثر داخل الجسم البشرى، وعملية انقسام الخلايا البكتيرية تحتاج إلى مادة تسمى فوليك أسيد (Folic acid) تقوم البكتيريا بتصنيعها داخل الخلية البكتيرية من مادة أولية تسمى بارا أمينو بنزويك أسيد (PABA) بواسطة إنزيم معين يستخدم هذه المادة (PABA) كـ(Substrate)، فإذا ما تعاطى المريض مركبات السلفا كعلاج للالتهابات فإنها شديدة الشبه فى تركيبها بالمادة الأولية (PABA) ولذلك فإنها

تلتصق بالجزء النشط من ذلك الإنزيم وتمنع تكوين مادة الفوليك (Folic Acid) اللازمة لانقسام وتكاثر الخلية البكتيرية، وهذا يشرح طريقة عمل مركبات السلفا كدواء مضاد للالتهابات. والمريض لا بد أن يأخذ الجرعة الكافية في الأوقات التي يحددها الطبيب لأن ذلك يضمن أن يكون تركيز الدواء الذي يعمل كمثبط لإنزيم بعينه تركيزاً عالياً يسمح للدواء أن يلتصق بالجزء النشط من جسم الإنزيم في وجود المادة الأولية الطبيعية التي يعمل عليها الإنزيم، فمثلاً إذا أمرنا الطبيب أن نأخذ من الدواء قرص كل ٦ ساعات فإن التركيز الدوائي يكون فعالاً في إحداث التثبيط بهذه الطريقة لمدة ٦ ساعات بعدها ينجح الجسم في إفراز الدواء، وإذا أهمل المريض الالتزام بالمدة المحددة فإن وجود المادة الأولية الطبيعية (Substrate) التي يعمل عليها الإنزيم بتركيز أعلى من المثبط (Inhibitor) يؤدي إلى استئناف عمل الإنزيم لأن تلك الطريقة في تثبيط عمل الإنزيم في البكتيريا يمكن أن ينعكس وتعود إنزيمات الخلية البكتيرية إلى عملها اللازم لتكاثر البكتيريا داخل جسم المريض.

وعقار الزيلوريك يعمل في الجسم بنفس الطريقة حيث أن هذا العقار شديد الشبه بالمادة الأولية التي تستخدمها الخلية في إنتاج حامض اليوريك (Uric acid) بواسطة إنزيم معين يسمى زانسين

أوكسيداز (Xanthine oxidase). ولذلك فإن هذا العقار (Xy-loric) يستخدم لمنع إنتاج حامض اليوريك فى الجسم وخاصة فى حالة مرض النقرس (Gout) أما عقار الميثوتركسات (Methotrex-Ate) المستخدم للإقلال من سرعة انقسام الخلايا فى الأمراض السرطانية فإنه لقرب الشبه بينه وبين مادة أولية تستخدم فى المساعدة على إنتاج الحامض النووى اللازم لانقسام الخلية، فإن استخدام ذلك العقار يقلل من معدل انقسام الخلايا وبخاصة الخلايا السريعة الانقسام مثل الخلايا السرطانية ولذلك يستخدم عقار الميثوتركسات فى علاج الأمراض السرطانية ويطلق عليه وعلى الأدوية المماثلة لفظ العلاج الكيميائى (Chomo-therapy) للأورام.

والأمثلة كثيرة ومتعددة لشرح طريقة عمل العقاقير بطريقة التثبيط التنافسى للإنزيمات كما تم شرحه فى الثلاثة أنواع السابقة من العقاقير.

والنوع الثانى من التثبيط غير الدائم وهو التثبيط غير التنافسى وفى هذا النوع فإن المادة المثبطة لنشاط الإنزيم (Inhibitor) تكون غير متشابهة مع المادة الطبيعية التى يعمل عليها الإنزيم (Sub-strate) ولا ترتبط بالجزء الفعال من جسم الإنزيم ولكن بمكان آخر

فى جسم الإنزيم مما يحدث تغييراً فى شكل جزىء الإنزيم ويؤدى ذلك إلى الإقلال من نشاط الإنزيم.

وفى معظم الأحيان تكون هذه المادة المثبطة (Inhibitor) هى أحد النواتج الخاصة بهذا الإنزيم، فإذا زاد هذا الناتج فإنه يقلل من نشاط الإنزيم حتى لا يتكون ناتج بتركيز عالى فى الخلية أكثر مما تحتاجه الخلية. وهذا النوع من التثبيط غير التنافسى هو أساس لتنظيم عمل الإنزيمات بصورة ذاتية فى الخلية حيث أن كثرة الناتج أكثر من حاجة الخلية يستلزم أن يقل نشاط الإنزيم الذى ينتجه، ويتم ذلك بواسطة الناتج ذاته الذى يعمل على الإقلال من نشاط الإنزيم الذى كونه.

سابعاً: العوامل المساعدة لعمل الإنزيمات (Coenzymes)

العوامل المساعدة للإنزيمات فى عملها ويطلق عليها العوامل المتعاونة مع الإنزيم (Coenzyme) هى عوامل عضوية مشتقة فى معظمها من الفيتامينات وبخاصة فيتامين ب المركب (B-complex) وهى ليست بروتينة مثل الإنزيمات. وهذه المواد المعاونة للإنزيم تقوم بعمل جانبى أثناء التفاعل الإنزيمى يكون ضرورياً لعمل الإنزيم ذاته مثل حمل ونقل مجموعات أثناء عمل الإنزيم. وتنقسم هذه العوامل المساعدة إلى قسمين حسب المادة التى تحملها أثناء التفاعل الإنزيمى:

القسم الأول : يشمل العوامل المساعدة (Coenzymes) التى تنقل الهيدروجين (Hydrogen Carriers) . وهذا القسم يشمل الأنواع الآتية من العوامل المساعدة :

١- العامل المساعد رقم (١) ويسمى نيكوتيناميد أدنين داى نيوكليتيد أو (NAD) وهو يحتوى على فيتامين يُسمى نياسين (Niacin) فى صورة نيكوتينامـيـد (Nicotinanide) وهو أحد الفيتامينات المنتمية إلى (B-Complex) ب المركب . وهو يعمل كحامل للهيدورجين عند نزعه بواسطة ديهيدروجينيز (dehy- drogenare) .

٢- العامل المساعد رقم (٢) أو نيكوتيناميد أدينين داى نيوكليتيد فوسفات أو (NADP) . وهو كذلك يحتوى على نياسين فى صورة نيكوتيناميد ويعمل كحامل للهيدروجين أثناء عمل إنزيم الديهيدروجينيز .

٣- فلافين ادينين داى نيوكليوتيد (FAD) وهو يحتوى على فيتامين ب ٢ أو الريبوفلافين وهو أحد الفيتامينات التى تنتمى إلى فيتامين ب ـ المركب (B-Complex) . وهذا النوع من العوامل المساعدة يعمل لحمل ونقل الهيدروجين كمساعد لإنزيم الديهيدروجيناز (Dehydrogenase) .

٤- فلافين مونو نيوكليوتيد (FMN) وهو مثل المساعد السابق يحتوى على فيتامين ب ٢ ويعمل فى حمل الهيدروجين .

٥- حامض الليبويك (Lipoic acid) وهو بنفسه أحد الفيتامينات المنتمية إلى ب المركب، ويعمل كذلك كحامل للهيدروجين أثناء التفاعلات الإنزيمية التي تحتاجه كعامل مساعد.

٦- العامل المساعد كيو (Coenzyme Q) وهو مشابه لفيتامين ك (Vitamin K) ويعمل كذلك كحامل للهيدروجين في بعض التفاعلات الإنزيمية الخاصة بعملية التنفس داخل الخلية.

والقسم الثاني من العوامل المساعدة للإنزيمات: يشمل العوامل التي تعمل بنقل مجموعات أخرى غير الهيدروجين أثناء التفاعل الإنزيمي، وهذا القسم يشمل الأنواع الآتية:

١- مساعد الإنزيم (أ) (Coenzyme A) وهذا النوع يحتوي على فيتامين البانتوثينيك وهو أحد الفيتامينات التي تنتمي إلى فيتامين ب ـ المركب، وهذا النوع يعمل كناقل لمجموعة الحامض أثناء بعض التفاعلات الإنزيمية.

٢- الثيامين بيروفوسفات (TPP) وهو يحتوي على فيتامين ب١ أو الثيامين، ويعمل كعامل مساعد لبعض الإنزيمات الخاصة بعملية التمثيل الغذائي الخاصة بالمواد الكربوهيدراتية ونقص هذا الفيتامين (ب١) يؤدي إلى خلل في كمية هذا العامل المساعد (TPP) وينعكس ذلك في صورة خلل يصيب التمثيل الغذائي بعدة أنسجة وخاصة النسيج العصبي مما يؤدي إلى التهاب بالأعصاب الطرفية.

٣- العامل المساعد المشتق من فيتامين ب٦ ويدعى (Pyridoxal phasphate) وهو مهم للتمثيل الغذائى الخاص بالأحماض الأمينية الموجودة فى البروتينات.

٤- العوامل المساعدة المنتمية إلى فيتامين ب١٢ (Cobala-mine) وهى مهمة فى عمل الإنزيمات الخاصة بعملية نضج كريات الدم الحمراء من بدايتها فى النخاع العظمى إلى أن تصل إلى حجمها الطبيعى فى الدم المتدفق فى الأوعية الدموية. ونقص هذا الفيتامين ب١٢ يؤدى بدوره إلى وجود خلايا الدم الحمراء فى حجم كبير غير طبيعى وهذا بدوره يؤدى إلى نوع من الأنيميا يسمى الأنيميا الخبيثة (Pernicious Anaemia).

٥- العوامل المساعدة المشتقة من فيتامين حامض الفوليك (Fol-ic acid) وهو مثل فيتامين ب١٢ مهم فى عملية نضج كريات الدم الحمراء ونقصه يؤدى إلى نوع مماثل من الأنيميا يطلق عليه أنيميا ذات الكرات الدم الحمراء الكبيرة (Megalolelastic anae-mia).

٦- العامل المساعد المشتق من فيتامين البيوتين (Biotin) وهو مهم فى التفاعلات الإنزيمية الخاصة بإضافة مجموعة ثانى أكسيد الكربون أثناء تخليق بعض المواد.

الفصل السادس

متشابهات الإنزيمات (Isoenzymes)

متشابهات الإنزيمات (Isoenzymes)

هناك الكثير من الإنزيمات التى يتكون الواحد منها من خليط من جزيئات الإنزيم تختلف فيما بينها فى جزء من تركيب الجزئ وتتماثل كلها فى تركيب وشكل الجزء الفعَّال. (active site) من الإنزيم، ولذلك فإن تلك الأشكال المختلفة لإنزيم بعينه تتماثل فى كونها تؤدى نفس النشاط الإنزيمى ولكنها تختلف فى تركيب الجزئ ويطلق عليها متشابهات الإنزيم (Isoenzyme) والاختلاف فى التركيب الكيميائى لجزيئات الإنزيم يستتبعه الاختلاف فى الخواص الفيزيقية والخواص المناعية.

ولما كان الإنزيم الواحد متواجد فى العديد من أنسجة الجسم المختلفة فقد وجد أن كل نسيج يحتوى على شكل واحد من هذا الإنزيم أكثر من غيره وقد استخدم ذلك فى معرفة النسيج أو العضو الذى أصابه المرض عندما نجد ارتفاع فى تركيز ذلك الشكل (Isoenzyme) من الإنزيم فى الدم مما يجعل التشخيص أدق وأسهل.

وهناك العديد من الأمثلة التى توضح الإنزيمات التى لها أشكال مختلفة فى الأنسجة المختلفة فى الجسم نسوق منها الأمثلة الآتية مع بيان الأنسجة المحتوية عليها وأهميتها الطبية فى التشخيص:

١ - أشكال إنزيم اللكتات دى هيدروجيناز (LDH). وهذا الإنزيم له عدد ٥ أشكال متشابهة مصنفة بالأرقام من ١ إلى عدد ٥

وتعطى أسماء مختصرة ومرقمة فى اللغة الطبية مثل (LDH - 1 , LDH - 2 , LDH - 3 , LDH - 4 , LDH - 5) وكل هذه الأشكال تحفز نفس التفاعل ولكنها مختلفة فى التركيب وتواجدها فى الأنسجة المختلفة، فمثلا الشكل الأول (LDH - 1) يكثر تواجده فى عضلة القلب، وارتفاع نسبته فى الدم تعطى دلالة على تأثر عضلة القلب نتيجة للقصور فى وظيفة الشريان التاجى المغذى لعضلة القلب كما يحدث فى مرض الذبحة الصدرية أو مرض الجلطة التى تسد الشريان التاجى، وهذا الشكل الإنزيمى يعتبر أحد بنود التشخيص الدقيق جدا لمرض قصور الشريان التاجى أو مرض جلطة القلب. أما الشكل الأخير (LDH -5) فيزداد فى دم المريض الذى يعانى من أمراض الكبد والعضلات.

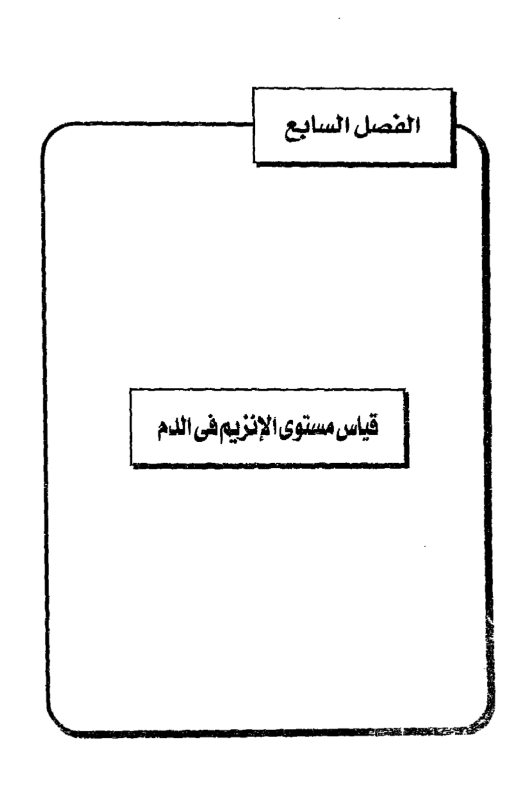
٢ - أشكال إنزيم الكرياتين كيناز CK - isoenzyme.

والأشكال المتشابهة لهذا الإنزيم (CK) عددهم ثلاثة لهم أسماء بحروف تدل على نوعية الاختلاف فى التركيب وهذه الأسماء هى (CK - BB) ومكان تواجده فى أنسجة المخ ومن هنا جاء الحرف B من لفظ المخ (Brain)، والثانى هو (CB -MB) وهو يتواجد فقط فى عضلة القلب والثالث هو (CK - MM) ويتركز فى العضلات الأخرى. وهذه الأنواع تزيد عن مستواها الطبيعى فى دم المريض إذا ما أصاب المرض أحد هذه الأنسجة، فمثلا إذا ما أصاب المخ أى

مرض مثل الأورام أو الجلطات أو الخبطات فإن ذلك يؤدى إلى زيادة فى إنزيم (CK) من النوع (CK - BB) وكـذلك فى حالة أمـراض القلب يرتفع النوع الثانى (CK - MB) وهذا النوع يعتبر من أكثر الأنواع حساسية لتشخيص أمراض القلب. والنوع الثالث (CK - MM) يرتفع فى الدم فى حالة الأمراض التى تصيب العضلات.

٣ - أشكال المتشابهات لإنزيم الكالين فوسفاتاز (Alkaline phosphatase) وهى خمسة أشكال موزعة على خمسة أنسجة مختلفة هى الكبد والعظام والكلية والأمعاء والمشيمة فى السيدة الحامل.

وهذه الأمثلة هى بعض الأشكال المتشابهة للإنزيمات توضح أهمية هذا النوع من الإنزيمات فى الوصول إلى التشخيص السليم والدقيق لكثير من الأمراض.



الفصل السابع

قياس مستوى الإنزيم فى الدم

قياس مستوى الإنزيم فى الدم

الإنزيمات موجودة فى الدم أو فى سوائل الجسم الأخرى بكميات ضئيلة جدا يصعب قياسها مباشرة. والطريقة المتبعة فى قياس كمية الإنزيم هى قياس نشاط الإنزيم وإرجاعه إلى تركيز الإنزيم بالدم. وهناك العديد من طرق قياس النشاط الإنزيمى وأكثرها شيوعا فى المعامل هى القياس الضوئى لمعدل التغير فى كمية المنتج الناتجة عن التفاعل الإنزيمى أو معدل التغير فى العامل المساعد للإنزيم أثناء التفاعل. وتفاصيل هذه الطرق يمكن الرجوع لها فى كتب كثيرة وليست فى مجال ما نتحدث عنه هنا. ووحدة قياس الإنزيم هى وحدة النشاط (activity unit) وهناك وحدة عالمية لقياس نشاط الإنزيم ((international unit (u)) وهى تعرف ككمية الإنزيم التى تحفز التفاعل الخاص بواحد ميكرومول (I M.mole) وهى كمية المادة المتفاعلة فى الدقيقة الواحدة وذلك تحت ظروف ثابتة من حيث درجة الحموضة ودرجة الحرارة. وللتغيير عن مستوى أو تركيز الإنزيم فى الدم أو سوائل الجسم الأخرى فإننا نستخدم هذه الوحدة العالمية للقياس لكل لتر من سوائل الجسم أو لكل سم٣ ويتم التعبير عنها هكذا (وحدة/ لتر أو وحدة / سم٣).

الفصل الثامن

الإنزيمات فى الدم واستخداماتها فى تشخيص الأمراض

الإنزيمات فى الدم واستخداماتها فى تشخيص الأمراض

الإنزيمات المتواجدة فى بلازما الدم تشمل نوعين أساسيين هما :

١ - الإنزيمات الخاصة ببلازما الدم، وهى التى يكون مكان عملها الطبيعى هو الدم أى أنها يتم تصنيعها داخل الخلايا ويتم إفرازها إلى الدم لكى تؤدى عملها الطبيعى هناك . وهذه النوعية تشمل العديد من الإنزيمات مثل أنزيم الليبوبروتين ليباز (lipopro- tein lipase) الذى يعمل على تكسير وهضم الدهون الموجودة بالدم ويتم إفرازه بعد الأكل ووصول الدهون إلى الدم من الأمعاء مما يؤدى إلى إحداث تعكير لبلازما الدم فى خلال الساعات الأولى بعد الأكل مباشرة، وعمل الإنزيم يؤدى إلى إزالة التعكير للدم بسبب تلك الدهون .

ومثل آخر لهذه النوعية من الإنزيمات هو الإنزيمات الخاصة بعملية تجلط الدم عند جرح أو قطع الأوعية الدموية، فعملية تكوين جلطة للدم فى منطقة الجرح لمنع سيلان الدم من الأوعية الدموية المقطوعة تشمل العديد من التفاعلات الإنزيمية داخل الأوعية الدموية أى خارج الخلايا بهدف عمل جلطة صلبة لسد الجزء المجروح لمنع سريان الدماء .

٢ - الإنزيمات التى تعمل بصورة طبيعية داخل الخلايا حيث

توجد بتركيز عالى داخل تلك الخلايا، ويوجد منها نسبة ضئيلة فى بلازما الدم أى خارج الخلايا المنتجة لها. وتلك النسبة الضئيلة تمثل الإنزيمات التى تتحرر من الخلايا القديمة والتى يقوم الجسم بتكسيرها لكى يحل محلها خلايا جديدة أكثر نشاطا وذلك أثناء عملية التجديد «Renewal» التى تجرى لكافة أنسجة الجسم ما عدا النسيج العصبى الذى لا تتجدد خلاياه بالانقسام أبدا. وكمية الإنزيمات المتواجدة فى بلازما الدم من هذا النوع الثانى تمثل المستوى الطبيعى (Normal value) لكل إنزيم فى دم الشخص السليم، ويظل هذا المستوى الطبيعى ثابتا طالما أن معدل خروج الإنزيمات من داخل الخلايا يتوافق مع معدل إزالة تلك الإنزيمات من بلازما الدم سواء عن طريق إفرازها بواسطة الكلى فى البول كما هو الحال فى الإنزيمات صغيرة الحجم أو عن طريق تكسير الإنزيمات داخل الدم بواسطة إنزيمات هاضمة للبروتينات كما هو الحال فى الإنزيمات كبيرة الحجم.

ولكن ما هى أسباب زيادة الإنزيمات بالدم عن نسبتها الطبيعية؟

هناك العديد من الأسباب التى تجعل الإنزيمات تخرج من الخلايا إلى بلازما الدم بمعدل سريع، ومن تلك الأسباب ما يلى:

(١) زيادة تكسير الخلايا زيادة مرضية سواء بسبب التهاب

فيروسى أو بكتيرى أصاب الخلايا وأدى إلى تحطيمها تماما أو أدى إلى زيادة نفاذية الغشاء المحيط بالخلية (cell membrane) مما يسمح للإنزيمات وهى جزئيات بروتينية أن تخرج من الخلية إلى بلازما الدم حيث ترتفع نسبتها حينئذ عن النسبة القليلة الطبيعية.

(٢) ومن أسباب زيادة نشاط الخلايا وزيادة معدل انقسامها عن المعدل الطبيعى تأتى الأمراض السرطانية فى المقدمة. والأورام السرطانية تمثل خلل فى التحكم فى معدل انقسام الخلايا الخاصة بكل نسيج، وإذا ما أصاب الخلل نسيج ما فإن خلاياه تنقسم بمعدل سريع ولا يتوقف هذا الانقسام مما يؤدى إلى زيادة حجم النسيج أى ظهور الورم (Tumour) وهذا بدوره يضغط على الأنسجة المحيطة مما يؤدى إلى تحطيمها وخروج الإنزيمات إلى الدم، وكذلك فإن الخلايا المصابة بالورم السرطانى تكون أكثر نشاطا فى إنتاج العديد من المواد ومنها الإنزيمات التى تكثر فى تلك الخلايا ويتم خروجها إلى بلازما الدم بمعدل أسرع وذلك يضيف إلى زيادة تلك الإنزيمات فى بلازما الدم.

(٣) ومن أسباب زيادة نشاط الخلايا فى إنتاج بعض الإنزيمات انتاجا كبيرا تأتى استخدامات بعض الأدوية مثل دواء الفينو – باربيتون «الأقراص المنومة» والتى يكون أحد تأثيراتها الجانبية أن

يزيد إنتاج العديد من الإنزيمات ومن ثم خروج تلك الزيادة من الخلايا إلى بلازما الدم، ويطلق على تلك المواد أو الأدوية المواد المُستحثة «Inducers». وعلى الطبيب المعالج وعلى طبيب المعمل أن يضع ذلك في الاعتبار عند قراءة النتائج المتعلقة بمستوى الإنزيمات في الدم والمستخدمة في التشخيص أو متابعة المرضى.

(٤) الزيادة الفسيولوجية «الطبيعية» في مستوى بعض الإنزيمات في الدم. وهذه الزيادة تحدث بصورة طبيعية عند بعض الأشخاص في حالات فسيولوجية معينة، فمثلا أثناء الحمل عند الإناث فإن إنزيم الفوسفاتاز القلوى (alkaline phosphataie) يزيد زيادة كبيرة بالمقارنة بالسيدات غير الحوامل، ويرجع السبب في تلك الزيادة في أن المشيمة «Placenta» تقوم بإنتاج هذا الإنزيم وهذا يضاف إلى ما تنتجه الأنسجة الأخرى. كذلك فإن هذا الإنزيم يزيد في الأطفال في سن النمو عنه في الكبار لأن العظام النشطة في النمر تقوم بإنتاج هذا الإنزيم كذلك بكمية أكبر إذا ما قورنت بالعظام التي توقف نموها في البالغين. وتلك الزيادة تعتبر زيادة طبيعية ولا ينبغي أن نقيمها على أنها زيادة مرضية.

(٥) الأخطاء المعملية أثناء تقدير نشاط الإنزيمات في بلازما الدم مما يتسبب في إعطاء نتائج عالية ولكن غير صحيحة.

ويحدث الخطأ غالبا أثناء تحضير عينات الدم للقياس مثل الأخطاء التي تؤدى إلى تكسير الكثير من خلايا الدم الحمراء داخل بلازما الدم مما يؤدى إلى خروج العديد من الإنزيمات من داخل خلايا الدم إلى البلازما حيث يتم قياسها لتعطى الزيادة فى نسبة تلك الإنزيمات فى بلازما الدم.

ومما سبق يتضح أن تلك الأسباب الخمسة تؤدى إلى زيادة فى كمية الإنزيمات في بلازما الدم ولكن يجب أن تتم قراءة هذه الزيادة بصورة صحيحة وإرجاعها إلى الأسباب المختلفة لتلك الزيادة.

وتهدف التحاليل الخاصة بقياس نسبة الإنزيمات فى بلازما الدم إلى التطبيقات الطبية الآتية:

(١) تحديد مكان المرض ومعرفة النسيج المصاب ويتم ذلك عن طريق قياس نسبة إنزيمات بعينها تكون مركزة فى تلك الأنسجة دون غيرها، وإذا ما كانت نسبة تلك الإنزيمات عالية فإن ذلك يدل على مرض ما أصاب هذا النسيج أو العضو الذى يكثر به هذا الإنزيم دون غيره.

فمثلا إنزيم الـ(G P T) يتركز فى خلايا الكبد، بينما إنزيم الـ (G O T) يتركز فى خلايا القلب، أما إنزيم جاما چ.ت (G T - 8)

فيتركز فى الكبد وإنزيم الفوسفاتاز الحمضى (acid phosphatane) فيتركز فى غدة البروستاتا. ولأن معظم هذه الإنزيمات تتواجد ولو بنسبة ضئيلة فى الأنسجة الأخرى أيضا، فإن استخدام إنزيم واحد منفردا. قد لا يعطى دلالة محددة على نوع العضو المريض بصورة قاطعة، ولذلك لتحسين استخدام الإنزيمات للتشخيص القاطع والمحدد للعضو المصاب بالمرض فإن الطبيب والمعمل يلجأن إلى تقدير نسبة مجموعة من الإنزيمات فى آن واحد بحيث تكون تلك الإنزيمات مجتمعة مركزة فى ذلك العضو، فإذا ما ارتفعت نسبة تلك الإنزيمات كلها معا فإن ذلك يعطى دلالة أكثر تحديدا للعضو المصاب بالمرض إذ أن ارتفاع مجموعة من الإنزيمات مجتمعة يزيد من إمكانية خروجها من نسيج واحد أصابه المرض، ولإيضاح ذلك نعطى الأمثلة الآتية:

فمثلا ارتفاع نسبة الإنزيمات (GOT , C K , L D H) معا يحدث فى أمراض القلب مثل الذبحة الصدرية وجلطات الشريان التاجى، أما ارتفاع الإنزيمات (G O T, G P T , L D H) معا يعطى دلالة أن المرض يتركز فى الكبد مثل الالتهابات الفيروسية للكبد أو أورام الكبد.

واستخدام أشباه الإنزيم (Isoenzyme) فى التشخيص يعطى

دلالة أكثر تحديدا من استخدام الإنزيم نفسه فى تحديد العضو المصاب بالمرض إذ أن أشباه الإنزيم تتواجد فى أنسجة محددة ولا تتواجد مثل الإنزيم فى أكثر من نسيج أو عضو ولذلك فإن استخدامها يكون أكثر دقة فى التشخيص، فمثلا. أشباه الإنزيمات الآتية تتواجد فقط وتكون دلالة محددة للأنسجة المقابلة لها.

(LDH - 1) يتواجد فقط فى عضلة القلب.

(LDH - 5) يتواجد فى خلايا الكبد.

(CK - BB) يتواجد فقط فى أنسجة المخ.

(CK - MM) يتواجد فقط فى العضلات.

(CK - MB) يتواجد فقط فى عضلة القلب.

ولذلك مثلا يعتمد الطبيب اعتمادا كبيرا فى تشخيص جلطة القلب إذا ما زادت نسبة الـ(CK - MB) فى دم المريض إذ أن منشأ هذا الشبه إنزيم هو القلب فقط.

(٢) تستخدم الإنزيمات أيضا لمعرفة مسار المرض (Prognosis) وهل المرض يتراجع نحو شفاء المريض أم أن المرض يتقدم وتسوء حالة المريض، وهل العلاج يسير بطريقة مرضية أم هناك حاجة لتغيير مسار العلاج. فمثلا إذا ما بدأ مستوى شبه الإنزيم (CK - MB) فى حالة جلطة الشريان التاجى يتراجع نحو النسبة الطبيعية

له فى دم المريض فإن ذلك يدل على تحسن حالة المريض وأنه يتجه نحو الشفاء، أما إذا استمرت نسبة الإنزيم فى الزيادة فإن ذلك يدل على سوء الحالة المرضية مما يستوجب تغيير الخط العلاجى للمريض.

(٣) تستخدم الإنزيمات أيضا كأحد دلالات الأورام. ودلالات الأورام هى مواد تظهر أو يحدث بها زيادة كبيرة عندما تنشأ الأورام السرطانية فى أنسجة الجسم المختلفة. وأحد هذه الدلالات هى الأنزيمات. وعادة تحدث زيادة كبيرة جدا فى بعض الإنزيمات أو أشباه الإنزيمات عند حدوث أورام سرطانية فى أحد الأنسجة، وارتفاع نسبة الإنزيمات فى تلك الحالة يكون دلالة على وجود المرض. والتغير فى نسبة الإنزيمات بالانخفاض مثلا ممكن أن يستخدم كمؤشر على تراجع الورم السرطانى بالعلاج، وعندما تعود الإنزيمات كدلالات للأورام فى الارتفاع بعد فترة انخفاض فإن ذلك يدل على معاودة المرض للظهور ويعتبر ذلك مؤشر على انتكاسة مرضية.

والأمثلة على استخدام الأنزيمات وأشباه الإنزيمات كدلالات للأورام كثيرة نأخذ منها الآتى:

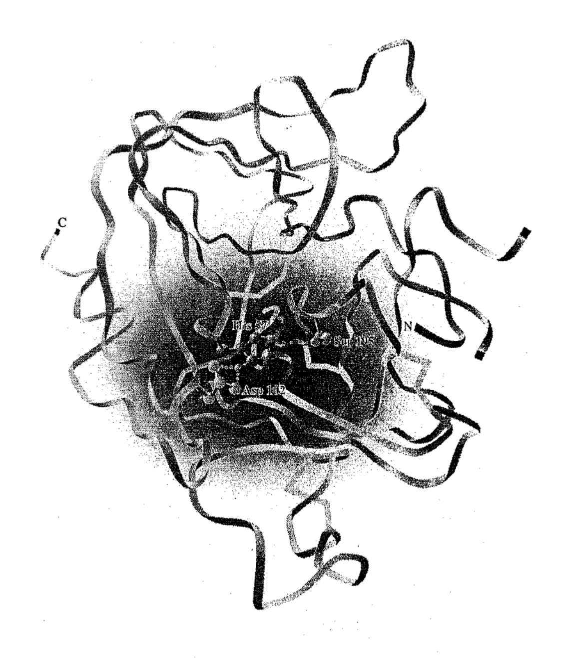
- الفوسفاتاز الحمض (Acid phosphatase) ويستخدم كدلالة

لأورام البروستاتا . ويعتبر هذا الإنزيم من أقدم الاختبارات المعملية التي استخدمت في تشخيص ومتابعة الأورام السرطانية حيث استُخدم منذ أكثر من خمسين عاما لتقييم سرطان البروستاتا .

- كرياتين كيناز ب ب (Creatine Kinase - BB) . ويرتفع هذا الشبه إنزيم ارتفاعا كبيرا فى حالات سرطان البروستاتا وسرطان المعدة المتقدم والمنتشر فى أجزاء أخرى من الجسم .

- أما إنزيم الفوسفاتاز القلوى (alkaline phosphatase) والخاص بالعظام فإنه يرتفع ارتفاعا ملحوظا عند وجود أورام ناشئة من العظام نفسها أو أورام ناشئة فى أنسجة أخرى غير العظام ولكنها انتشرت عن طريق الدم إلى أن استقر بعضها فى العظام (Metasta-ses) .

(٤) تستخدم الأنزيمات كذلك للكشف عن بعض الأمراض الناتجة عن خلل فى الجينات الخاصة بإنتاج أحد الأنزيمات ، مثل مرض أنيميا الفول والتى تنتج من خلل فى الجين الخاص بإنتاج إنزيم الجلوكوز - ٦ - فوسفات ديهيدروجيناز (G - 6 - P dehydrogenase) فتقدير تركيز هذا الإنزيم فى كريات الدم يدل على وجود هذا المرض عندما يكون التركيز منخفضا عن المعدل الطبيعى .



الشكل التركيبى لأحد الإنزيمات «كيموتريبسين»

الفصل التاسع

التحكم فى الأنشطة الحيوية بالجسم

التحكم فى الأنشطة الحيوية بالجسم بواسطة التحكم فى نشاط الإنزيمات داخل الخلية:

من المعروف علميا أن الأنشطة الحيوية التى يقوم بها الجسم البشرى مثل الهضم، وامتصاص الغذاء، والحركة، والإحساس، والرؤية، والتفكير، والتفاعل مع المؤثرات الخارجية مثل الخوف والفرح وغيرها من النشاطات الحيوية تعتمد اعتمادا كليا على الإنزيمات داخل الخلية بطريقة مباشرة أو تعتمد على توليد الطاقة اللازمة لتلك النشاطات عن طريق عمل كثير من الإنزيمات.

والتحكم فى تلك النشاطات الحيوية سواء بالزيادة أو النقصان يتم أساسا عن طريق التحكم فى نشاط الإنزيمات المتعلقة بهذه النشاطات الحيوية. ويتم التحكم فى نشاط الإنزيمات إما من داخل الجسم أو من خارج الجسم عن طريق العوامل البيئية المحيطة بالجسم من الخارج.

والعوامل الخارجية المرتبطة بظروف التعامل مع الغير أو التعامل مع التغيرات فى البيئة تؤثر فى نشاط الجسم البشرى عن طريق التأثير على إنزيمات معينة لها نشاط خاص بعمليات معينة فى الجسم، فمثلا إذا أحس الإنسان بالخوف من شئ ما فإن بعض الإنزيمات فى الخلية تزيد من نشاطها والبعض الآخر من الإنزيمات يقلل من نشاطه وذلك لكى يتم تهيئة الجسم كله للتعامل مع مصدر الخوف.. إما بالهروب منه أو الاشتباك معه فى عراك.. وكل

ذلك يستلزم أن يتم توفير مصادر الطاقة من جلوكوز مثلا وأكسجين بكميات أكبر مما يلزم الجسم فى حالاته العادية.. ويقع العبء الأكبر على العديد من الإنزيمات لكى تزيد من نشاطها حتى يتم توفير كل ما يحتاجه الجسم فى تلك الظروف غير العادية، ويظهر على الجسم تغيرات كثيرة مثل زيادة ضربات القلب وزيادةمعدل التنفس وزيادة نسبة الجلوكوز بالدم وكل ذلك لازم لعمل العضلات والجهاز العصبى للتعامل مع مصدر الخوف.

ومثل آخر، إذا ما أحس الإنسان بالسعادة، فإن ذلك الإحساس ينتج عن زيادة نشاط بعض الإنزيمات التى تؤدى إلى ظهور مواد معينة فى المخ والجهاز العصبى ينتج عنها الإحساس بالسعادة والفرح وقد يصل ذلك إلى حد الإثارة...، إذا ما أحس الإنسان مثلا بالاكتئاب فذلك حتما من تأثير إنزيمات معينة بالمخ تؤدى إلى زيادة مواد مثبطة لتوصيل النبضة العصبية داخل المخ مما يؤدى إلى الخمول فى التفكير وعدم الإقبال على الحياة وضعف القدرة العقلية، وإذا كان ذلك التأثير مزمنا فإن ذلك قد يؤدى إلى كثير من الأمراض النفسية.

كل الأنشطة التى تحدث فى الجسم البشرى تحتاج إلى طاقة.. هذه الطاقة يتم الحصول عليها من مركبات معينة تختزن كميات طاقة كبيرة مثل مركب الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) ويتم الحصول على الطاقة من هذه المركبات الغنية بالطاقة بواسطة

إنزيمات مثل إنزيم (ATP - ase) الذى يحلل مركب بالـ(ATP) إلى (ADP) ويحرر فوسفات وينتج عن ذلك تحرر كمية كبيرة من الطاقة تقدر بحوالى ٧ كيلو كالورى (7 Kcal) يتم استخدامها فى الأنشطة الحيوية بالجسم.

والتغيرات التى تصيب الخلية مثل شيخوخة الخلية أو تغير الخلية إلى خلية سرطانية تنتج من خلل يصيب فى النهاية نشاط بعض الإنزيمات ويجعلها غير قادرة على التحكم فى انقسام الخلية أو غير قادرة على إزالة الأجسام السامة أو الشوادر النشطة فى الخلية وينتج عن ذلك شيخوخة مبكرة فى الخلية أو تحول الخلية إلى خلية سرطانية لا يتم التحكم فى معدل انقسامها مما يؤدى إلى ظهور الورم السرطانى فى الأنسجة المصابة.

ويجدر الإشارة إلى أن الحياة التى تتمتع بها الخلايا الحية تكون نتاجا لنشاط الإنزيمات داخل الخلية، أى أن الله خلق الحياة فى الخلية وجعل نشاط الإنزيمات المختلفة سببا فيها. أما موت الخلية فإنه كذلك يتم عندما يشاء الله تعالى عن طريق إطلاق نشاط إنزيمات معينة تكون موجودة ومحبوسة فى أجسام خاصة داخل الخلية تسمى ليزوزوم (Lysosomes)، ويتم تحرر تلك الإنزيمات التى تنطلق داخل الخلية وتؤدى إلى تكسير كل مكونات الخلية ومن ثم موت الخلية، أى أن الله سبحانه وتعالى قد خلق الموت أيضا للخلية وجعله فى صورة تلك الإنزيمات القاتلة داخل الخلية

والتى تتحرر حسب مشيئة الله تعالى لتسبب موت الخلية. وهذه العملية أيضا مهمة فى تحديد خلايا الأنسجة حيث تموت الخلايا القديمة أو المصابة ويتم استبدالها بخلايا جديدة وسليمة.

وعملية تجديد الخلايا والأنسجة تتم عن طريق انقسام الخلايا الجسمية، وعملية إنتاج الخلايا الجنسية «الحيوان المنوى والبويضة» تتم أيضا عن طريق انقسام الخلايا فى الخصية أو المبيض، وهذه العملية التى تتم عن طريق انقسام الخلايا تستوجب تخليق صورة طبق الأصل من الحامض النووى (DNA) لكى تنتقل معه الصفات الوراثية من الخلية الأم إلى الخلية الابنة أو من الخلايا الذكرية أو الأنثوية إلى الأبناء. وعملية تخليق الحامض النووى (DNA) تتم عن طريق مجموعة من الإنزيمات التى تعمل بطريقة عالية الكفائة لطبع صورة مماثلة تماما للحامض النووى فى الخلية الأم ويطلق على الكفاءة الفائقة لتلك الإنزيمات لفظ (High Fidelity) بحيث أن تلك الإنزيمات تقوم بالعمل ثم تراجع ما تم تصنيفه من أشرطة الحامض النووى (DNA) وتقوم بتصحيح أى أخطاء تظهر، وهذا النشاط الإنزيمى العالى الكفاءة يضمن انتقال الصفات الوراثية بصورة سليمة، وإذا تأثر نشاط تلك الإنزيمات بالإشعاعات أو بالمواد السامة فإن الأخطاء الناتجة فى الحمض النووى تكون من الكثرة بحيث لا يمكن إصلاحها وينتج عن ذلك اختلال فى الصفات الوراثية مما يعرض الخلية إلى الشيخوخة المبكرة أو إلى

التحول إلى خلايا سرطانية أو إلى إنتاج أنواع من البروتينات لا تؤدى وظائفها بصورة سليمة.

أما إنتاج الخلية للبروتينات المختلفة وهو ما يطلق عليه (Translation) أى ترجمة الصفات الوراثية الموجودة فى كل جين إلى أحماض أمينية مرصوصة بطريقة محددة خاصة بكل نوع من البروتينات، فإن تلك العملية تتم عن طريق مجموعة أخرى من الإنزيمات الخاصة بإطلاق الطاقة اللازمة لتخليق البروتين وكذلك لربط الأحماض الأمينية فى كل بروتين مع بعضها لإنتاج بروتين كامل يستطيع أن يؤدى الوظائف الحيوية المختلفة.

مما سبق يتضح أن نشاط الإنزيمات فى الخلية هو المسئول عن الحياة بصورتها الكاملة داخل الخلية ومن ثم داخل الجسم البشرى بأكمله، ولذلك فمن الضرورى أن يتم التحكم فى نشاط الإنزيمات لكى يتم التحكم فى كل الأنشطة الحيوية داخل الجسم، وأى خلل فى النشاط الإنزيمى سواء بالزيادة أو بالنقصان يتبعه خلل فى إحدى الوظائف الحيوية بالجسم مما يؤدى إلى ظهور الأمراض المختلفة بأعراضها وعلاماتها، والتحكم فى نشاط الإنزيمات داخل الخلية يتم التحكم فيه بعوامل داخلية فى الخلية وكذلك بعوامل خارجية فى البيئة الخارجية مما يحقق ثبات وتكييف الوسط الداخلى للخلية وللجسم ككل، وهذا يطلق عليه (Home ostasis).

ومما سبق يتضح أن تنظيم عمل الإنزيمات داخل الخلية يجب أن يتم التحكم فيه لكى تضمن أن الخلية تؤدى وظائفها الحيوية على

أكمل وجه تحت كل الظروف الداخلية والخارجية، ويتم التحكم فى النشاط الإنزيمى للخلية من خلال ثلاثة عوامل أساسية هى :

١ - التحكم فى كمية الإنزيم داخل الخلية عن طريق التحكم فى معدل تصنيع الإنزيم ومعدل تكسير وإفراز الإنزيم.

٢ - التحكم فى كمية المواد المتفاعلة وكمية النواتج الناتجة من التفاعل الإنزيمى.

٣ - تغيير نشاط الإنزيم بالزيادة أو النقصان حسب متطلبات الأنشطة الحيوية بالجسم.

والتحكم فى إنتاج الإنزيمات يتم حسب حالة النشاط داخل الخلية وهذا يتأثر بعوامل داخلية وخارجية، فمثلا زيادة كميات المواد البروتينية أو النشوية فى الأكل يؤدى إلى زيادة كمية الإنزيمات الخاصة بالتعامل مع تلك المواد داخل الجسم أما فى حالة الصيام والامتناع عن الأكل فإن مستوى تلك الإنزيمات يقل. ويتم التأثير على كمية الإنزيمات فى الخلية فى معظم الأحوال عن طريق تغير كمية الهرمونات والتى تتأثر كمياتها تبعا للتغير فى الوسط الداخلى أو الخارجى للخلية، فمثلا هرمون الأنسولين والذى يتم إفرازه من غدة البنكرياس يكثر إفرازه بعد الأكل وخاصة عندما يحتوى الأكل على كميات كبيرة من النشويات، وزيادة هرمون الأنسولين فى الدم فى تلك الحالة يؤدى إلى زيادة كمية الكثير من الإنزيمات التى تتعامل مع المواد النشوية (Carbohydrates)، أما

فى الحالة المعاكسة وهى حالة الصيام والامتناع عن تناول الأكل أو تناول كميات قليلة جدا من النشويات فى الأكل فإن ذلك يؤدى إلى زيادة هرمون الجلوكاجون (Glucagon) والإقلال من إفراز هرمون الأنسولين من البنكرياس وينتج عن ذلك نقص الإنزيمات المستهلكة للمواد النشوية (Glucose) وعلى العكس من ذلك تزيد الإنزيمات التى تشترك فى تصنيع الجلوكوز، داخل الخلية لتعويض النقص الحاد فى الجلوكوز نتيجة للصيام أو أكل كميات قليلة من المواد النشوية.

ومن هنا يتضح أن الهرمونات هى عوامل منظمة لكمية الإنزيمات فى الخلية، والهرمونات تزداد أو تقل حسب التغير فى الوسط الداخلى أو الخارجى للجسم، وزيادة هرمون الكورتيزون أو هرمون الأدرينالين كما يحدث فى حالات الضغط النفسى أو أثناء التعرض لمضايقات خارجية أو أثناء العلاج مثل تعاطى الأدوية المحتوية على مركبات الكورتيزون تؤدى حتما إلى ارتفاع فى نسبة سكر الدم، والسبب فى ذلك أن تلك الهرمونات تؤدى إلى زيادة كمية الإنزيمات المنتجة للجلوكوز فى الجسم وإذا استمرت تلك الحالة مدة طويلة فإنها تحدث خلل فى عمليات التمثيل داخل الجسم متشابه مع الخلل الحادث فى مرض السكر (Diabetes Mellitus) ولذلك فإن تعاطى الأدوية المحتوية على الكورتيزون لها محاذير كثيرة ويجب أن تتم فى أضيق الحدود وتحت الإشراف

الطبى المباشر لما لها من مضاعفات على العمليات الإنزيمية داخل الجسم.

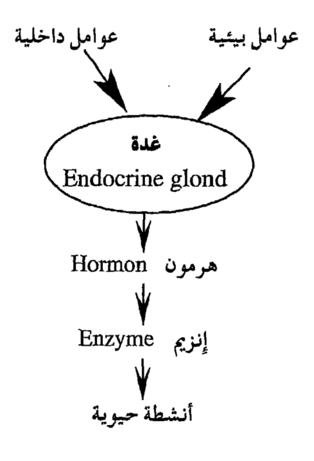
وفى العامل الثانى الخاص بتأثير كمية المواد المتفاعلة أو المنتجة على نشاط الإنزيمات فإن تأثير تلك المواد يؤدى إلى التحكم الذاتى فى التفاعل الإنزيمى بحيث أنه إذا زادت كمية المواد المتفاعلة فإن ذلك يمثل دعوة للإنزيم للإسراع بإجراء التحول اللازم لتلك المواد لتتحول إلى منتج، ومن ناحية أخرى إذا زادت كمية المنتج فإن ذلك يؤدى إلى تثبيط نشاط الإنزيم حتى يتم تصريف ذلك المنتج، وهذا النوع من التحكم الذاتى (Self Control) هو أساس التحكم الارتجاعى (feed back) الذى يحدث لبعض الإنزيمات فقط دون الأخرى حيث يكون الإنزيم الذى يتم التحكم به بهذه الطريقة هو الإنزيم الأساسى فى مجموعة متتالية من التفاعلات الإنزيمية (Pathway).

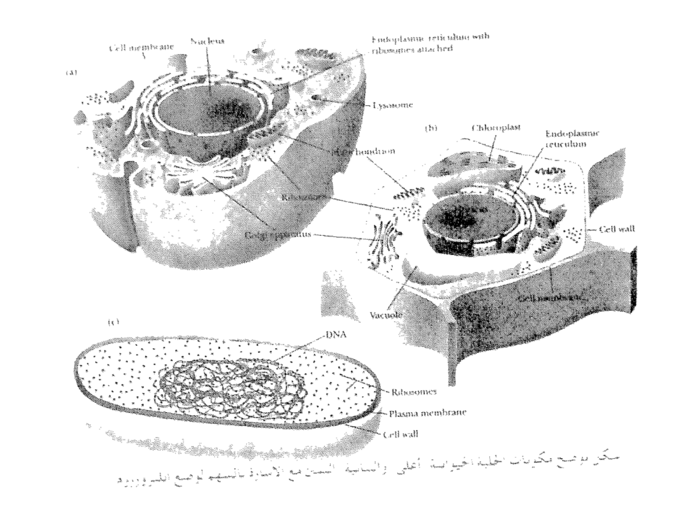
والتحكم فى نشاط الإنزيمات عن طريق التحكم فى كمية الإنزيم أو كمية المواد المتفاعلة أو المنتج يؤدى إلى تحكم بطئ نوعاً ما فى الإنزيمات، أى أنه يحتاج إلى دقائق لكى يحدث فى الخلية، وهناك نوع آخر من التحكم فى نشاط الإنزيمات يؤدى إلى تحكم سريع فى الإنزيم فى خلال ثوانٍ بسيطة. وهذا النوع الثالث من التحكم يحدث نتيجة لإحداث تغيير سريع فى شكل الإنزيم إما

بإضافة مجموعة فوسفات أو نزع مجموعة فوسفات من جسم الإنزيم. وهذا النوع الثالث من التحكم فى نشاط الإنزيم والذى يتم بإحداث تغيير فى تركيبه جزئ الإنزيم يحدث بسرعة ويكون تحت تأثير التغير فى كمية بعض الهرمونات، وهذا يوضح أن التغير الهرمونى يؤثر بعدة صور على عمليات التمثيل داخل الخلية بحيث يمكن القول بأن الهرمونات تتحكم فى الأنشطة المختلفة فى الخلية عن طريق التأثير على نشاط الإنزيمات المختلفة، والهرمونات هى عبارة عن مواد يتم إفرازها من خلايا معينة متواجدة فى غدد داخلية (Endocrine glands) أى يتم إفرازها إلى الدم مباشرة حتى تصل إلى الخلايا التى تؤثر عليها (Target cells) وتحدث التأثير من خلال زيادة أو إنقاص نشاط الإنزيمات وهذا يؤدى إلى إحداث التأثيرات المختلفة فى نشاط الخلية ومن ثم فى نشاط الجسم ككل. والتغيرات الخارجية أو الداخلية فى الجسم تؤدى إلى تغيرات فى نسبة الهرمونات المختلفة وهذا بدوره يؤدى إلى تغيرات فى النشاط الإنزيمى للخلية.

وبعض التأثير على النشاط الإنزيمى يتم بواسطة مواد خارجية مثل بعض الأدوية أو المواد المنشطة مثل الكافايين الموجودة فى القهوة والشاى. وإذا أخذنا مثلا الأدوية المنومة والمهدئة المعروفة باسم الفينوباربيتون (Phenobarbitone) فإنها تحدث زيادة كبيرة فى كثير من الإنزيمات نتيجة لتحفيز إنتاج كميات أكبر من تلك

الإنزيمات وهذا يؤدى إذا زادت الجرعة لأعراض جانبية كثيرة، أما المواد المنشطة مثل الكافيين فإنها مثلا تؤدى إلى زيادة سريعة فى نشاط بعض الإنزيمات مثل الإنزيم المختص بتكسير الدهون المخزونة وهذا يؤدى إلى زيادة دهون الدم ولذلك فإن الإكثار من القهوة له مضاعفات خاصة بتمثيل الدهون فى الجسم مما يجعل الطبيب ينصح دائما بالاعتدال فى تناول المشروبات المحتوية على الكافايين مثل القهوة والشاى والكاكاو وغيرها.





شكل يوضح مكونات الخلية الحيوانية أعلى والنباتية أسفل مع الإشارة بالسهم لوضع البكتيريا

المؤلف فى سطور



أ.د. إسماعيل إبراهيم محمد حجازى

* دكتوراه فى التحاليل الطبية من جامعة توبنجن بألمانيا.
* دبلوم طب المناطق الحارة من جامعة هامبورج بألمانيا.
* أستاذ بكلية الطب - جامعة الأزهر.
* عضو الجمعية المصرية للطب المعملى.
* عضو الجمعية المصرية للعلوم الطبية الأساسية.
* وله أكثر من ثلاثين بحثا فى مجال العلوم الطبية الأساسية والإنزيمات وآثار التدخين السلبى على صحة الإنسان.
* أشرف علي العديد من رسائل الماجستير والدكتوراه.

الفهرس

صفحة